

PALATOSQUISIS.
ESTUDIO DESCRIPTIVO
DE
ESPECÍMENES HUMANOS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Francisco de la Gala Sánchez

Madrid, 1995

DEDICATORIA

A MI MUJER E HIJOS

AGRADECIMIENTO

Deseo dejar constancia de nuestro agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de este trabajo de investigación que ha significado nuestra tesis Doctoral.

En primer lugar al Prof. **D. Juan Jiménez Collado**, quien con inmensa dedicación y paciencia ha sabido inculcarnos los criterios en los que debe basarse el rigor científico y empeño investigador. Por ello queremos expresar nuestro reconocimiento y respeto. Reconocimiento por la magnífica acogida que nos dispensó cuando le solicitamos dirigiera nuestro trabajo y respeto, por la claridad de las líneas marcadas con relación a la tesis y, posteriormente, para el análisis y crítica de los distintos capítulos que componen el texto. En estas ocasiones podemos reconocer la humanidad y docencia de un maestro como el Prof. **Jiménez Collado**.

Al Prof. **D. Pedro Guillén García** le conocemos desde hace más de tres décadas, cuando ambos nos iniciábamos en la Medicina. A pesar de nuestras distintas especialidades, hemos tenido la suerte y el honor de trabajar junto a él durante más de veinte años. Su amor al trabajo, su dedicación y entrega, el hacer lo difícil, fácil; lo imposible, asequible y lo abstracto, concreto, siempre con una palabra de aliento y un consejo preciso, son los caracteres que dibujan su humanidad y profesionalidad. Nuestra gratitud para el Prof. **Guillén García** no se cancela con estas palabras pero al menos, queda como reconocimiento al maestro y amigo.

Finalmente quiero agradecer la ayuda que nos han prestado todos los componentes de la Cátedra del Prof. **D. Juan Jiménez Collado** y a mis colaboradores y amigos y especialmente a la Srta. **Ma Ángeles Serna** que ha mecanografiado los múltiples textos hasta llegar al definitivo.

INDICE

INDICE

INTRODUCCIÓN	1.
MATERIAL Y MÉTODOS	77.
DESCRIPCIÓN DE LAS OBSERVACIONES	79.
* Embrión Humano F (23 mm.)	80.
* Embrión Humano M.O.M. (25 mm.)	84.
* Embrión Humano Fl (28 mm.)	87.
* Feto Humano GI-13 (41 mm.)	90.
DISCUSIÓN	95.
CONCLUSIONES	109.
BIBLIOGRAFÍA	111.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en el desarrollo embrionario del paladar primario pueden dar lugar a fisuras labiales, -labio leporino-, con o sin fisura del paladar; de igual modo, anomalías en el proceso de desarrollo normal del paladar secundario, dan lugar a fisuras de paladar duro y blando, disposición frecuente en individuos con fisuras labiales e incluso, localizadas en la porción ósea anterior del maxilar.

Las fisuras de labio con o sin fisura palatina tienen, con raras excepciones, mecanismos embrionarios, epidemiológicos y etiológicos diferentes de aquellas fisuras que afectan sólo al paladar duro y blando, por lo que las analizamos separadamente. La gran mayoría de las hendiduras del paladar primario suelen ser el resultado de grados variables de deficiencia mesenquimal en los procesos faciales que se fusionan para dar origen al tabique transversal de separación inicial entre cavidades nasal y oral, impidiendo el contacto entre los tabiques palatinos cuando se desplazan a su posición horizontal.

En la actualidad, se acepta que una pequeña porción del paladar primario se forma inicialmente por un proceso de invaginación epitelial, formándose el

resto por fusión de los procesos faciales, a través de una fusión epitelial y consolidación mesenquimal.

ANDERSEN, 1967, sugiere que las hendiduras del paladar primario, pueden ser el resultado de un fallo en el inicial proceso de invaginación epitelial, aunque no existen datos suficientes para mantener esta hipótesis; en otro sentido, la mayoría de los estudios sobre la embriogénesis de la fisura del paladar primario, tanto en hombres como en animales de experimentación, han sugerido estar en dependencia a un fallo de los procesos de fusión epitelial y consolidación mesenquimal, ROSS y JOHNSTON 1972.

Los mecanismos del desarrollo de los mamelones faciales pueden alterarse en diferentes estadios, que sistematizamos:

- 1.- Fallo de los mamelones faciales en su contacto.
- 2.- Fallo de fusión epitelial a pesar del contacto de los mamelones.
- 3.- Fallo de consolidación mesenquimal.

4.- Ruptura del paladar primario después de la fusión.

1.- Fallo de los mamelones faciales en su contacto

El concepto de mamelones faciales que no contactan debido a un "tamaño inadecuado", fue analizado por HIS, 1901, STARK, 1954 y AVERY, 1961, en observaciones en embriones humanos con fisuras de labio y paladar.

A conclusiones similares llegaron REED, 1933, STEINIGER, 1939 y TRASLER, 1968, tras estudiar en ratas con fisuras espontáneas de labio y paladar, las deficiencias de los procesos faciales, particularmente evidentes en los lados afectados por las fisuras unilaterales del paladar y labio. TRASLER, 1968, considera que el tamaño y forma de los mamelones faciales están en íntima relación con la susceptibilidad de los embriones a presentar labio leporino, por lo que el grado crítico de yuxtaposición entre mamelones nasolaterales, nasomediales y maxilares pueden ser el umbral para desarrollar labio leporino.

Estos estudios apoyan el criterio de que debe existir una mínima cantidad de mesénquima para que pueda llevarse a efecto la consolidación de los mamelones faciales y formación consecuente del paladar primario.

La disminución del ecto-mesénquima, que desde la Cresta Neural queda en los pliegues neurales o emigra rostralmente hacia la región facial, produce alteraciones fundamentales en el desarrollo de la cara, lo que secundariamente podría implicar un fallo en la fusión de los procesos palatinos.

En base a este criterio, JHONSTON, 1964, obtuvo en embriones de pollo, fisuras del paladar primario por extirpaciones parciales de Cresta Neural antes de la emigración de sus células.

BROWN y col., 1966 y WAARDENBURG, 1951, describen como en el Síndrome de WAARDENBURG, que incluye frecuentemente fisuras de labio y paladar, existe déficit de células pigmentarias derivadas de la Cresta Neural. Se han descrito síndromes similares en ratones, LYON, 1958, GREEN, 1976, siendo significativo a este respecto, el hecho de que existan deficiencias del esqueleto facial en grupos raciales y familiares que

demuestran una susceptibilidad aumentada de fisuras de labio - paladar.

También es posible, que la extremadamente rápida proliferación del mesénquima en los mamelones faciales los haga susceptibles a influencias o factores mediadores, fisiológicos o no, como señalan LANDAUER, 1954 y JOHNSTON, 1966, que describen fisuras de paladar primario en embriones de pollo por inyección de ácido bórico en estadios precoces del desarrollo de los procesos maxilares, o LEJOUR-JEANTY, 1966 y 1970, que las obtiene inyectando Hadacidin, derivado de la Penicilina en ratas, con labios leporinos típicos comparables a los que observa en la clínica humana, al inducir cambios necróticos, preferentemente en el mesénquima que prolifera rápidamente en los mamelones nasolaterales.

De igual modo, el aumento del diámetro transversal facial, observado en la distancia interorbital de individuos afectados, es mayor que el normal. Este aumento podría ser consecuencia de la mayor presión sufrida por la cara contra el corazón durante la época de formación del paladar primario; disposición que podría inhibir el desplazamiento en dirección medial de los ojos, proceso que ocurre normalmente en ese momento.

Tal presión puede también inhibir la emigración del mesénquima dentro del área del paladar primario o la proliferación mesenquimal, de ahí que conduzcan a deficiencias del crecimiento o distorsiones y posiblemente a fisuras del labio y paladar. ROOS y JHONSTON, 1972.

El estudio de la distancia interorbital en fisuras faciales está justificado por estudios experimentales que han evidenciado como la excesiva anchura, diámetro transversal, del esqueleto facial, puede condicionar que los procesos palatinos una vez horizontalizados, no lleguen a contactar y fusionarse, FRASER y col. 1957, FRASER 1968-69, TRASLER y FRASER, 1963.

TRASLER, 1968, ha demostrado que la estructura facial en ciertas razas de ratas, es un factor a considerar en la aparición de fisuras de labio. Extrapolando este criterio, se está constatando si las dimensiones faciales de padres de niños con fisura de labio y/o paladar son mayores que en la población normal, hecho a destacar con la existencia de una mayor prevalencia de hipertelorismo entre individuos con fisura de labio y/o paladar, DRILLIEN y col. 1966.

ADDUS y col, 1970, determinaron la distancia interorbital en 285 niños con fisura de labio y con fisura de labio y paladar, observando que era mayor en los casos con fisura de labio, -con o sin fisura palatina-, que en aquellos con fisura palatina aislada, sin diferencia significativa al sexo. Estos hallazgos parecen sugerir que el aumento de la distancia interorbital puede reflejar un desarrollo anormal de los procesos nasofrontales que afectan también al labio, pero no influyen sobre los procesos palatinos.

TRASLER, 1968, evidenció como la distorsión o malposición de los mamelones faciales, y en modo especial el proceso nasomedial, puede condicionar fisura de labio y/o paladar. Posiblemente la distorsión es consecuencia de la malposición de las placodas nasales, lo que condicionaría una desigual distribución del mesénquima en las áreas nasomediales y nasolaterales.

Parece probable que las deficiencias y distorsiones en los procesos, puede disminuir la cantidad de mesénquima en la región de consolidación del paladar primario a un nivel crítico, precipitando la formación de la fisura parcial e incluso, completa.

2.- Fallo de la fusión epitelial a pesar del contacto de los mamelones.

Los estudios de TONDURY, 1961 y TRASLER, 1968, en embriones humanos y de ratas, evidenciaron como el mínimo contacto entre epitelios de los procesos faciales, da lugar a fusión aún cuando secundariamente se desarrolle fisura en el paladar primario. Basándose en estos estudios, es muy improbable que un fallo en la fusión epitelial a pesar del contacto pueda considerarse como mecanismo de formación de fisura palatina.

3.- Fallo de la consolidación mesenquimal

En estudios en embriones humanos en fases susceptibles a la formación de fisuras, TONDURY, 1961, llegó a la conclusión que ésta era el resultado de un insuficiente crecimiento en volumen del proceso nasolateral al no favorecer la consolidación mesenquimal del paladar primario.

Las conclusiones de TRASLER, 1968, en estudios de cepas de ratas con fisuras de labio y paladar espontáneas, fueron similares a las del trabajo citado anteriormente, con la diferencia de atribuir la

insuficiencia mesenquimal en la región de consolidación o fusión, a una distorsión de los procesos nasomediales; en ambos casos, la ruptura final es el resultante.

VEAU, 1942, que estudió embriones de perros con fisura espontánea de labio y paladar, no considera por el contrario al volumen mesénquimal como factor predisponente en el fallo de la consolidación, sino a la anormal persistencia de la participación epitelial entre los mesénquimas de los procesos en fases de unión, por lo que concluye que la hendidura se forma cuando las fuerzas de crecimiento obligan al epitelio a romperse.

4.- Ruptura del paladar primario después de la fusión

STEINIGER, 1941-42, observó quistes a lo largo de la línea de fusión que no estaban presentes en el nacimiento y observó como los más grandes al romperse, dejan, en algunos casos, apéndices a un lado y a otro de la hendidura en forma de bandas de SIMONART, disposición ya descrita por VEAU en niños.

Estudios histológicos realizados en embriones humanos procedentes de abortos con fisura del labio y paladar, muestran que la ruptura puede ocurrir después

que la fusión haya proseguido algo más allá del paladar primario y secundario KITAMURA, 1966.

Las perlas o quistes epiteliales persisten normalmente a lo largo de la línea de fusión, su aparición profunda en el epitelio del margen de la fisura sugiere que la fusión ha ocurrido, aunque posteriormente se ha producido la ruptura a lo largo de un plano diferente.

Aunque todos los mecanismos citados pueden concurrir en la aparición de esta malformación, parece indudable que el fallo en la consolidación mesenquimal es con mucho el más importante de ellos. ROSS y JHONSTON, 1972.

En casos de labio leporino y paladar hendido, los datos familiares no encajan en ningún patrón mendeliano simple de herencia, por lo que se han propuesto modelos más complejos. El modelo más común es el de la herencia poligénica "multifactorial", CARTER, 1969-73, que sugiere como el componente hereditario de una enfermedad depende de genes que actuando juntos, con la participación de factores ambientales, pueden producir la anomalía. El componente hereditario de esta enfermedad según estos conceptos, estaría en dependencia

a una gran diversidad genética, -poligénica-, que en conjunto produce no sólo una predisposición genética, sino que en combinación con factores ambientales, excede del umbral.

En una serie al azar de niños con fisura de labio y fisura palatina, CARTER, 1973, describió como:

- Una pequeña proporción podía ser causada por genes mutantes mayores, al presentar defectos asociados, que constituyen un síndrome.
- Otra pequeña proporción lo era por aberraciones cromosómicas, que en ocasiones dan lugar a síndromes, con una incidencia del 10-12% de los casos.
- Unos pocos por factores ambientales no recurrentes.
- Y la mayoría por la interacción de variados y múltiples factores, individualmente indistinguibles, que condicionan el grupo "multifactorial."

Quizás el inconveniente más grande de la investigación genética y epidemiológica del labio leporino y fisura palatina haya sido el hecho de aunarlas, ya que actualmente existen datos suficientes

que evidencian sus diferentes orígenes epidemiológicos y embriológicos, FRASER, 1970, por lo que simples conclusiones basadas en datos combinados, ha conducido en ocasiones a gran confusión.

Es por ello, por lo que es muy probable que una de las implicaciones sociales y médicas más importantes de la investigación genética, resida en el control de los factores ambientales, pues a medida que se define la constitución genética con toda precisión, mayor probabilidad habrá de conocer la forma de modificar el medio con base a las necesidades de la persona, HARRIS, 1977.

Por ello, los antecedentes etiológicos para la mayoría de los casos suelen ser muy complejos, al interrelacionar predisposición genética del embrión y factores ambientales que influyen en su desarrollo; de igual modo, hay que destacar que fisuras morfológicamente similares tienen antecedentes etiológicos completamente similares. JIMÉNEZ COLLADO, 1968.

La fisura de labio con o sin fisura del paladar, es generalmente heredada siendo este modo de herencia "recesiva" con "expresividad variable" y más frecuente

en varones, FOGH-ANDERSEN, 1942. En relación con el componente hereditario, si los padres son normales y han tenido un descendiente con labio leporino, la posibilidad de que lo presente otro es del 4%; sin embargo, si uno de los padres presenta labio leporino y este defecto aparece en un hijo, la probabilidad de que el siguiente tenga la anomalía se eleva al 17%.

En relación con el componente cromosómico conocemos cada vez mayor cantidad de síndromes en los que encontramos asociados fisuras de labio con o sin fisura de paladar.

En el 12,90% de los niños afectados de labio leporino, existen antecedentes familiares de labio leporino con o sin fisura palatina. TRESSERRA, 1977, considera que la presencia de esta malformación, es debida a predisposición de tipo hereditario, -causa endógena-; unida a causa exógena, de estas últimas, sólo son valorables aquellas que hayan podido incidir en la madre durante el período comprendido entre la 3ª y 10ª semanas de gestación, ya que la fusión normal del paladar primario incluido el labio, finaliza entre la 6ª y 7ª semana.

Sería interesante identificar indicadores cuantificables de "susceptibilidad genética". Datos de estudios teratológicos en ratas señalan que la forma embrionaria de la cara puede ser un factor indicativo, TRASLER, 1968. Por ello, en parientes en primer grado de pacientes afectados, se detectan formas faciales que se diferenciarían estadísticamente de la media. Así, estudios preliminares, sostienen la hipótesis sobre las bases de superficie topográfica, FRASER y PASHAYAN, 1970, y cefalogramas NISWANDER y JHONSTON, 1967, aunque son necesarios otros parámetros para comprobar estos hallazgos y revelar qué cambios son los más específicos a la vez que diferenciativos. Una buena indicación de susceptibilidad genética podría ser la incidencia de "microformas" o grados menores del defecto mayor, como señalan FRASER y col., 1970. Para considerar una microforma, la anomalía debe ocurrir más frecuentemente en los parientes cercanos de personas que presenten el defecto mayor. Este hecho parece ser cierto para fisuras de úvula y submucosa del paladar en las familias de pacientes con fisura del paladar; sin embargo, no parece ser válido para asimetrías de la ventana nasal o pérdidas del diente incisivo lateral en relación a la fisura de labio; en este campo, serían necesarios estudios críticos.

No es realista asumir que todos los factores genéticos y ambientales tienen igual grado de influencia; algunos genes y factores ambientales, probablemente tienen mayores efectos, mientras otros, actúan modificando su área de influencia.

Se ha señalado que la recurrencia de labio leporino con o sin fisura palatina, varía en relación al sexo afectado así como acontece con la severidad de la fisura, ya que descendientes de hembras afectadas, (sexo con más baja frecuencia), presentan el índice de recurrencia más alto en su presentación; así mismo, el aumento de riesgo en recurrencia, aumenta en proporción a la severidad de la fisura.

Influencias en la predisposición genética, junto con factores ambientales pueden reducir la celularidad y volumen mesénquimal en el área crítica del desarrollo del paladar primario hasta tal punto, que la fusión completa de los procesos faciales, no sería posible. Cuando el mesénquima es insuficiente al umbral para el normal desarrollo, se produce una fisura parcial o total, disposición esta que se observa en fisuras bilaterales completas de labio, alvéolo y paladar, forma la más severa del labio leporino y fisura palatina, que

se acompañan de grados variables de deficiencia mesenquimal.

El labio leporino es una malformación relativamente frecuente; la incidencia de hendidura de labio y/o hendidura del paladar, se calcula es del 0,6 -1,8/1.000 de nacimientos vivos, aunque se está produciendo un aumento en países europeos, especialmente en Dinamarca, donde ha aumentado desde el 1,31/1.000 nacimientos en 1940, a 1,82/1.000 en 1960. FOGH-ANDERSEN, 1971.

En su conjunto, son variables de gran interés el sustrato racial y étnico, sexo, malformaciones asociadas, peso al nacimiento, edad paterna, factores socioeconómicos, así como factores geográficos.

En relación al sustrato racial y étnico, se ha observado que no existen cambios significativos en la incidencia de fisura de labio y/o paladar entre poblaciones racial y étnicamente similares que viven en áreas geográficas separadas; sin embargo, y de modo general la variación en la incidencia del labio leporino con o sin fisura palatina entre razas, es mucho más notable que para la fisura del paladar aislada. LECK, 1972.

La frecuencia de fisura de labio con o sin fisura del paladar, es mayor en las poblaciones orientales, siendo el índice de aparición en japoneses, -entre quienes más estudios se han realizado-, de 2,14/1.000 nacimientos, NEEL, 1958, superando con ello, el índice observado en las poblaciones caucásicas, 0,60-1,30/1.000 nacimientos, frecuencia que a su vez, es mayor que la observada en poblaciones negras, 0,34/1.000 nacimientos, CHUNG y col. 1968.

En contraste con lo señalado, por el contrario, no son significativas las diferencias raciales en lo que respecta al paladar hendido, diferencias que podrían estar basadas en modificaciones antropométricas, JHONSTON y col. 1975.

La mayoría de las fisuras orofaciales se presentan en varones, siendo la severidad de éstas mayor en ellos. Se conoce muy poco sobre las razones básicas en la presencia de estas diferencias en relación al sexo, según tipo de fisura.

Los estudios realizados coinciden en que la fisura del paladar aislada es más frecuente en las hembras, siendo por el contrario el predominio en los varones en los casos de fisura de labio y/o fisura del

paladar, FOGH-ANDERSEN, 1942; NEEL, 1958; GREENE y col., 1973-74-76.

DRILLIEN y col., 1966 y MESKIN y col. 1968, que examinaron las diferencias en el grado de fisura respecto al sexo, observaron que las formas incompletas de fisura de labio y/o paladar, eran más frecuentes en varones que en hembras, apreciándose en ambos trabajos que mientras que la fisura de labio completa casi nunca ocurre en varones, se encontró en el 50% de las hembras.

Las fisuras que se extienden al paladar duro, especialmente las que lo hacen en dirección al canal incisivo, son de igual modo, más frecuentes en las hembras, MESKIN y col., 1968; hecho éste en parte justificado para BURDI y col. 1969, al considerar que los procesos palatinos en hembras permanecen en posición vertical un periodo de tiempo más largo, quizás del orden de varios días, criterio no obstante, no aceptado por la mayoría de los autores.

Una vez que se produce la elevación de los procesos palatinos en embriones femeninos, la fusión en la región del paladar duro tiene lugar muy rápidamente.

En relación con las malformaciones que suelen ser cortejo sindrómico, es difícil especificar las que han de ser incluidas como asociadas o dependientes; la mayoría de los investigadores excluyen las malformaciones del complejo facial: micrognatia, etc....

Se estima que la incidencia de malformaciones asociadas en casos de fisura de labio con o sin fisura del paladar, es aproximadamente el doble que en la población general, COX, 1960 y tres veces mayor en aquellos con fisura del paladar aislada, ROSS y JHONSTON, 1972.

Para TRESSERRA, 1977, existen malformaciones asociadas en el 73,80% de los labios leporinos, incluyendo como asociación la fisura palatina, que por sí sola representa el 68%.

De igual modo, parece existir mayor incidencia de malformaciones congénitas y trastornos de tipo intelectual entre los portadores, siendo más frecuentes entre los afectos de fisura palatina.

Estas circunstancias pueden justificarse en parte, al ser más frecuentes los trastornos en la audición cuando existe fisura palatina, coexistiendo con

alteraciones numéricas y estructurales de los autosomas, NELSON, 1984. Este hecho se refleja estadísticamente en un menor nivel intelectual entre los sujetos con labio leporino, retraso que es poco acentuado, aunque frecuente, 10% de los casos, PASCUAL-CASTROVIEJO, 1984.

Los órganos más afectados son los miembros (pie zambo, polidactilia), sistema nervioso, (espina bífida), ojos (miopía, retinopatía e hipertelorismo) y corazón. (Se encuentran enfermedades congénitas del corazón en 2/3 de los pacientes con fisura de labio con o sin fisura palatina, ILLIE y col., 1980.)

Sería conveniente estudiar el status endocrinológico de sujetos de talla normal afectados de labio leporino y fisura palatina, lo cual determinaría la frecuencia subclínica de éste problema, ya que más del 12% de portadores de fisura de labio con o sin fisura del paladar, presentan baja estatura; de éstos, un tercio tienen total o parcial deficiencia de hormona del crecimiento y algunos, presentan asociadas deficiencias de ACTH, TSH o LH, ROITMAN y col., 1978; RUDMAN y col., 1980, hecho que en gran parte podría explicarse por la íntima relación y dependencia embriológica entre adenohipofisis y ectodermo bucal.

ROTMAN y col. 1978, estudiaron dos muchachos israelíes que tenían labio leporino con fisura palatina, encontrando deficiencias de GH, LH, FSH, TSH y ACTH.

Asimismo, de gran importancia son las alteraciones metabólicas maternas, particularmente del sistema endocrino; sabido es que algunas hormonas y productos metabólicos atraviesan la placenta, influyendo en el desarrollo embrionario. En base a ello, alteraciones endocrinas o metabólicas han sido sugeridas como posibles factores etiopatológicos; así, la deficiencia de tiroxina ha sido referida como factor posible de fisuras de labio y paladar, KRANTS y col., 1947, de igual modo, es conocido como la incidencia de malformaciones congénitas es elevada en niños nacidos de madres diabéticas, CHUNG y col., 1968; PEDERSOM y col., 1964.

Desde que en 1941 GREGG, interrelacionó la infección por virus de la rubeola con malformaciones congénitas, se ha postulado la posible correlación con fisuras palatinas, SEVER y col., 1969; WOODSIDE y col., 1967. El virus de la rubeola y el citomegalovirus presentan un alto índice teratogénico; el primero induce principalmente cataratas, malformaciones cardíacas y sordera, mientras que el citomegalovirus es causa

principal de microcefalia, HANSHAW, 1966; sin embargo, no existen datos significativos en que la incidencia de fisura de labio y/o paladar, se vea aumentada por una u otra infección.

LECK y col., 1969; en estudios epidemiológicos registraron las malformaciones en certificados de nacimientos tras la epidemia por virus influenza tipo A2, destacando un aumento de fisuras de labio. Mientras los virus han sido ampliamente implicados como agentes teratológicos en animales domésticos y de experimentación, sólo tenemos referencia de un estudio realizado en Hamsters en el que ocurrían fisuras orofaciales asociadas a una infección por virus H I, FERM y col., 1964.

La infección por toxoplasma, varía en la población desde el 5% al 32%, ERDELYI, 1957; la incidencia de infestación aumenta con la edad, existiendo grandes variaciones geográficas, siendo mayor en las áreas rurales debido posiblemente a la transmisión por animales domésticos. GABKA, 1953; ERDELYI, 1957; JIROVEC y col., 1957, han referido un aumento de la incidencia de infestación de 2 a 4 veces más en las madres con hijos portadores de fisuras faciales que en las madres control.

En relación al peso, es sabido que recién nacidos con malformaciones mayores poseen un menor peso, aunque en los casos de fisura de labio con o sin fisura del paladar, sin otro tipo de malformación acompañante, presentan un peso similar al normal DRILLIEN, 1966; FRASER y col. 1961.

Las variantes de edad de los padres y orden de nacimiento no son significativas, RANK y col., 1960; KONS, 1963, aunque para HAY, 1967, existe mayor número de niños con fisura de labio y/o paladar unido a otro tipo de malformaciones si los padres son mayores de 25 años (madre 35, padre 40 años).

Los factores socioeconómicos son muy difíciles de evaluar al igual que los ambientales, que sin embargo, pueden incidir sobre los factores genéticos.

Las fluctuaciones estacionales han sido negativas en relación con las fisuras, DRILLEN y col., 1966; FRASER y col., 1961; RANK y col. 1960.

Las características maternas, las variaciones anatómicas y fisiológicas del útero, el funcionamiento endocrino junto a otras características maternas, pueden influir sobre el desarrollo del embrión con la

consiguiente producción de fisura de labio con o sin fisura de paladar.

LOEVY, 1962; WATERMAN y col., 1969, han confirmado en sus experimentos con embriones de ratón que la incidencia de fisura de labio con o sin fisura palatina, está relacionada entre otros factores con la posición del embrión en el útero.

Ha despertado recientemente gran interés la posibilidad de que ciertos anticuerpos producidos por la madre pueden afectar a los antígenos embrionarios y fetales a través de mecanismos similares a los de la incompatibilidad Rh.

Los factores dietéticos, si bien inducen fisuras de labio en animales de experimentación, ASLING, 1961, no son aceptados en la posible etiología de fisuras en el hombre, aunque el exceso de ciertas vitaminas, es considerado como factor teratógeno de otro tipo de malformaciones, FRIEDMAN, 1968. Sin embargo, es interesante destacar el hecho que el suplemento vitamínico durante el embarazo tiene un efecto protector contra la fisura de labio y fisura de paladar, PEER y col. 1963.

Por el contrario, la hipervitaminosis A, posee gran capacidad teratógica en ratas, provocando entre otras anomalías anencefalia, espina bífida, anoftalmia, microftalmia, así como anomalías faciales, COHLAN, 1954; GIROUD y MARTINET, 1955.

De igual modo, las carencias vitamínicas, pueden fácilmente provocar alteraciones de desarrollo. HALE, 1935, evidenció las fisuras de labio y paladar que aparecían en cerdos, con carencia materna en vitamina A.

HOUET y col., 1950, interpretan de igual modo, que en el déficit en mujeres embarazadas de vitamina B2, es altamente teratógico; de igual modo WARKANY y col., 1947; GIROUD y col., 1947; BOLOGNA y col., 1950, atribuyen la carencia o déficit de vitamina B2 como desencadenante de fisura palatina.

Experimentalmente en ratas gestantes a la que se les sometió a una carencia de ácido fólico en la dieta, así como supresión de la síntesis intestinal de ésta vitamina por medio de succinil-sulfatiazol, se obtuvieron embriones con labio leporino, así como también fisuras orofaciales, colobomas, etc., GIROUD y col. 1951.

El uso de antagonistas del ácido fólico, ácido metilfólico dado por vía digestiva a ratas preñadas en los nueve primeros días, ha provocado fisuras orofaciales, labio leporino y sobre todo, fisura palatina, NELSON y col., 1955. De igual modo, experimentalmente diversos antagonistas del ácido fólico, han demostrado su capacidad teratógena en la producción de fisuras de labio y paladar, ASLING, 1961.

La aminopterina, antagonista del ácido fólico, es la primera droga en la que se comprobó su acción teratógena en el hombre, tras los fracasos de abortos realizados por WARKANY y col., 1959; aunque previamente y de forma muy documentada, se describió la presencia de fisura de labio y paladar unilateral en un feto humano, tras su empleo como abortivo, THIERSCH, 1952. De igual modo, han sido demostradas como teratógenas en el desarrollo de labio leporino y fisura palatina en el hombre, el uso de drogas anticonvulsionantes, ejemplo el Dilatin, por su actividad antifólica, ELSHOVE y col., 1971; JANZ y col., 1964, PASHAYAN y col., 1971.

A pesar de la gran variedad de malformaciones producidas por el uso de la Talidomina en el hombre y en animales de experimentación, no conocemos la existencia

única o asociada de labio leporino o fisura palatina.
FORH-ANDERSEN, 1966.

Por el contrario, gran número de drogas han sido usadas experimentalmente como teratógenas en la producción de labio leporino y fisura palatina; a destacar el Hadacidin, derivado de la Penicilina, que ha demostrado ser efectivo en ratas, produciendo hasta un 80% de labios leporinos, CHAUBE y col., 1963; LEJOUR-JEANTY, 1966, de igual modo, el ácido acetil salicílico desarrolla labio leporino y fisura palatina en ratas, TRASLER, 1965, también en un alto porcentaje.

Clásicamente se agrupan en tres las hipótesis que tratan de explicar la existencia de fisuras palatinas.

Teoría clásica expuesta al principio por DURSLEY, 1869, y posteriormente sostenida por HIS, 1892, por la que la primitiva superficie stomodeal es dividida en numerosas masas aisladas e independientes de ectodermo y mesodermo, rodeadas de espacios libres o fisuras fisiológicas. Las masas así dispuestas crecen secuencial y progresivamente, se encuentran para finalmente unirse de forma similar a como lo hacen los bordes de una herida. Cualquier inhibición o alteración en la

secuencia de este mecanismo, conduce a la persistencia de las fisuras preexistentes.

La segunda teoría, comúnmente denominada teoría mesodermal, fue propuesta por VEAU, 1938, quien sugirió que el defecto primario no resulta de una falta de fusión entre los procesos palatinos sino que es debido a un fallo del tejido mesenquimal para invadir el tejido subyacente. El fallo de la invasión mesenquimal puede ser debido a la "pobre calidad" del tejido mesodérmico o a alguna desconocida acción inhibitoria del epitelio. En ambos casos, se mantiene la persistencia de la pared epitelial como único tabique o puente entre los procesos palatinos, dispositivo insuficiente, ya que su crecimiento o elongación, condiciona su ulterior ruptura y por tanto, presencia de fisura.

KITAMURA, 1966, ha sugerido una tercera teoría consistente en la existencia de una inicial fusión epitelial de los tabiques palatinos opuestos. Sin embargo, y en dependencia a factores teratógenos, se puede producir ruptura del epitelio fusionado, dando así lugar a la presencia de fisura palatina.

Más recientemente FRASER, 1967; estudia y agrupa en cinco, las posibles causas etiopatogénicas de fisuras palatinas:

- 1).- Consecuente a un retraso en los movimientos de elevación de los procesos palatinos.
- 2).- A una resistencia excesiva de la lengua, que al no desplazarse caudal a los procesos palatinos actúa a modo de tope mecánico.
- 3).- A un aumento longitudinal anómalo de la cabeza.
- 4).- A una estrechez anómala de los procesos palatinos.
- 5).- A una reapertura del paladar previamente soldado, bien por intervención de un proceso degenerativo, bien por un fallo intrínseco de los "mecanismos íntimos" epiteliales de fusión.

Las investigaciones en este caso de alteraciones del paladar son escasas debido a la difícil accesibilidad al material fetal humano.

Podríamos esquematizar siguiendo a JIMÉNEZ COLLADO, 1988, las alteraciones que sobre el complejo mecanismo que conlleva a fisura palatina:

1).- En primer lugar, el fallo de los procesos palatinos para ponerse en contacto, considerándose este el mecanismo más común para formación de fisura.

a).- El "crecimiento insuficiente" de los procesos palatinos, es considerado como factor responsable de fisura en la raza de ratones mutantes R7 descrita por FITCH, 1961.

Una deficiencia generalizada del mesénquima facial podría explicar estos subgrupos etiológicos en los que ocurre fisura de labio y fisura del paladar aisladas; el fallo en el contacto suele producirse en los casos en que coexisten procesos palatinos estrechos, especialmente en combinación con estructuras faciales anormalmente anchas. Experimentalmente en ratas, se ha inducido fisura palatina con dietas ricas en

vitamina A, que condicionan una disminución de la proliferación celular en las regiones posteriores de los tabiques palatinos. KOCHAR, 1968.

b).- Algunos cambios del desarrollo son dependientes al mecanismo de elevación de los procesos palatinos, de tal manera, que casos de fisuras palatinas, son originadas por un retraso de éste mecanismo.

FRASER y col., 1967; postularon que para que los procesos palatinos se unan deben estar previamente horizontalizados en el "tiempo" en que el desarrollo de la cabeza y cavidad oral hagan posible el contacto entre sí de los tabiques. Sin embargo, el cierre del paladar es más complejo que este simple proceso, ya que incluye la interacción sincronizada de otras varias estructuras, tales como lengua, mandíbula y estructuras óseas del neurocráneo.

2).- Por fallo en la fusión del paladar secundario después del contacto.

Los estudios en animales de laboratorio han contribuido a una mejor comprensión del o de los mecanismos formadores de fisuras, habiéndose descrito gran número de agentes teratógenos DEUSCHLE y col. 1962.

Desde que BAXTERE y col., 1950, describieron como la administración de cortisona a ratas preñadas producía fisura palatina en su descendencia, los corticoides han sido los agentes más empleados para su desarrollo experimental, siendo no obstante aún, complejo y no unánimamente aceptado sus posibles mecanismos causales, aunque ya WALKER y FRASER, 1957, iniciaron sus primeros estudios.

En la mayoría de los estudios desde entonces realizados, se han usado hormonas glucocorticoides "in vivo"; no obstante, otras sustancias como el exceso en la dieta de vitamina A, KOCHHAR y col., 1965; WALKER y col. 1960; KOCHHAR, 1968; NANDA, 1970-71, e incluso agentes físicos irradiaciones, CALLS y col., 1963, dan lugar a similares malformaciones. De igual modo, en experiencias "in vitro" se han inducido fisuras palatinas por la adición al medio de cultivo de sustancias que inhibían la fusión palatina, MYERS y col., 1967; POURTOIS, 1971; FAIRBANKS y col., 1974; HASSELL, 1975.

En sus primeros estudios sobre patogénesis de la fisura palatina, WALKER y FRASER, 1957, interpretaron que el tratamiento con cortisona condicionaba un retraso en el movimiento de los tabiques desde una posición vertical a horizontal, que atribuyeron debido a una disminución en la fuerza intrínseca. Desde entonces, la mayoría de las investigaciones se han orientado en determinar como esta fuerza puede ser reducida por un agente teratógeno.

Aunque permanece sin esclarecerse el mecanismo intrínseco de acción de la cortisona, se ha relacionado la fuerza intrínseca de los tabiques con la concentración de sulfomucopolisacáridos, interpretándose que una disminución en su síntesis, provoca fisura palatina. La presencia de sulfomucopolisacáridos con alto metabolismo activo en los tejidos que forman el paladar secundario del ratón, ha sido demostrado mediante histo-autoradiografía después de la administración de sulfato sódico marcado con S-35, así como por métodos histoquímicos y químicos. LARSSON, 1960; LARSSON y COLS., 1959. Estudios autoradiográficos e histoquímicos realizados por WALKER, 1960 y 61, confirmaron estos resultados, demostrando de modo específico, como los ácidos condroitin sulfúrico A y/o

C, forman parte importante de la síntesis de sulfomucopolisacáridos.

LARSON, 1960, confirmó la posible interferencia de la cortisona en la síntesis del ácido condroitín sulfúrico tanto "in vivo" como "in vitro", BOSTROM y COL., 1953; LAYTON, 1951 y DORFMAN, 1957.

SHAPIRO y COL., 1972, propusieron un mecanismo diferente para la formación de fisura palatina subsecuente a la administración de cortisona. Usando técnicas autoradiográficas y bioquímicas, observaron una significativa asociación entre la aumentada actividad específica de hidroxiprolina en el tejido palatino fetal y la formación de fisura; este aumento en la tasa de prolina/hidroxiprolina, implicaría un aumento de prolina libre en los paladares tratados con cortisona, debido a una menor existencia en prolina hidroxilada después de la incorporación dentro del colágeno. Este hecho a su vez daría lugar a una disminución de las fibras de colágeno intercelulares del paladar directamente responsables de la fisura palatina inducida por corticoides, por lo que estos autores sugieren que la cortisona puede interferir en la biosíntesis del colágeno del paladar fetal, inhibiendo la reorientación de los procesos palatinos. Posteriormente, experiencias

en roedores completan estos estudios, evidenciando conjuntamente un aumento en la actividad lisosomal colagenolítica, HYRAYAMA y COL., 1971, disminución en la actividad prolina-hidroxilasa, CUTRONEO y COL, 1971 e inhibición en la síntesis de protocógeno, NAKAGAWA y COL, 1971.

El mecanismo molecular de acción glucocorticoidea ha sido ampliamente investigado, interpretándose que la inducción de una nueva proteína de síntesis, es el mecanismo común de acción de esteroides adrenocorticales en una variedad de tejidos y procesos fisiológicos, FELDMAN y COL, 1972. La forma subcelular de acción es iniciada por un específico sistema hormono-receptor en el citoplasma del tejido atacado, BAXTER y COL., 1972; LEVINSON y COL., 1982. El complejo hormono-receptor seguidamente interactúa con el genoma, DAHMUS y COL., 1965; BEATO y COLS. 1969; BAXTER y COLS., 1972, dando lugar a una activación o depresión en la transcripción; las proteínas así producidas, median en los efectos fisiológicos de los glucocorticoides.

Estas formas metabólicas se manifiestan y son habituales en tejidos adultos, pero se desconoce si actúan de la misma forma en los tejidos fetales;

asimismo se desconocen las correlaciones acerca del metabolismo y modos subcelulares de acción de los glucocorticoide y sus "lugares específicos" teratogénicos de acción.

Que la acción corticosteroide es fuertemente influenciada por el genoma quedó demostrada por la diferente sensibilidad de distintas cepas de ratas al tratamiento con cortisona. Ratas A/J tratadas con 2,5 mgr. de cortisona durante los días 11-14 de gestación producen descendencia con 100% dan fisura palatina en más del 60%; por el contrario, la descendencia de ratas C57BL/6 tratadas de igual modo y dosis, exhibían sólo 17% de fisura palatina, FRASER y COLS. 1951; KALTER, 1954. *

A fin de establecer la posible incidencia del genotipo materno o fetal en la fisura palatina inducida por corticoides, KALTER, 1954; LOEVY, 1962, realizaron cruces entre cepas distintas; los resultados mostraron que la susceptibilidad a la fisura palatina inducida por cortisona depende por igual de ambos genotipos materno y fetal.

Han sido usadas técnicas de transferencia blastocística; los resultados son contradictorios. WADDELL, 1969.

La acción teratógica del corticosteroide parece actuar primariamente sobre el embrión, WADDELL, 1969, WOOD y COL., 1962, de tal forma que la fisura palatina es el resultado de la acción directa de la molécula esteroide sobre el embrión cuya propia sensibilidad al ataque determina si desarrollará o no la malformación. La diferente sensibilidad de dependencia genómica es aún desconocida; sin embargo, se han valorado diferentes factores. Uno de ellos, se considera dependiente a la diferencia genética en el metabolismo materno en el paso transplacentario del corticoide que puede a su vez originar variaciones en el metabolismo de la dosis recibida por el embrión, ZIMMERMAN y COL., 1970. Otro factor a valorar que también podría explicar esta diferente sensibilidad teratógica, es la diferencia en la unión de los corticoides a las proteínas tisulares, REMINGA y COL., 1972.

GOLDMAN y COL, 1978, han evidenciado como las células mesenquimatosas del paladar poseen un receptor proteico específico al glucocorticoide, con un punto

isoeléctrico de 7.0, esta proteína tiene una alta afinidad por la Dexametasona y Triacínolona.

Sería muy interesante conocer el nivel de actividad proliferativa en los procesos palatinos tratados con cortisona, ya que JELINEK y COL., 1974, usando el conteo de las figuras en metafase bloqueándolas con colchicina en embriones de rata, han señalado un aumento de mitosis en el borde medio de los procesos palatinos, alcanzando el pico máximo 24 horas antes de la horizontalización. Si esta observación es válida, ésta actividad proliferativa puede influir, directa o indirectamente, sobre las fuerzas que permiten la elevación de los procesos palatinos. Otros teratógenos, como el exceso de vitamina A, han demostrado que disminuyen la proliferación celular en las regiones posteriores de los procesos palatinos en embriones de ratas, KOCHHAR, 1968.

Durante la gestación, situaciones estresantes, pueden condicionar sobreproducción de cortisol, proceso que si acontece durante los estadios críticos del desarrollo, puede tener efectos teratógenos ya que los efectos estresantes, actúan en el adulto, sobre el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, que a su vez, condiciona un aumento de liberación de hormona adrenal

materna, MOORE, 1963. Los glucocorticoides adrenales así liberados, podrían pasar a través de la placenta y alcanzar el feto afectando el desarrollo durante periodos críticos de la organogénesis.

En mujeres embarazadas el nivel de esteroides en suero puede alcanzar 4 veces los niveles superiores que se dan en las no embarazadas, ROBINSON y COL., 1955, de igual modo los niveles de corticosterona en plasma de ratas preñadas es 50 veces superior a los normales, BARLOW y COL., 1973. Con este sustrato fisiológico, el stress adicional puede originar niveles de esteroides suficientes para producir más fácilmente la malformación.

STREAN y COL., 1956, en un estudio retrospectivo de 232 mujeres embarazadas que tuvieron hijos con fisura palatina, consideraron la existencia en las madres de una alta incidencia de stress psicológico, emocional, traumático, etc., durante el periodo crítico de formación del paladar.

DRILLIEN y COL., 1966, describen un exceso de alteraciones emocionales severas en las primeras semanas del embarazo en un grupo de 20 mujeres con descendencia

con fisura de labio y/o paladar, y otros defectos múltiples.

Experimentalmente se ha comprobado que ciertas condiciones estresantes favorecen la incidencia de fisura palatina en animales de laboratorio, tales como la limitación física del espacio, pérdida de líquido amniótico, ROSENZWEIG y COL. 1970, ruidos continuos, PETER, 1950, STRASSBURG, 1969, restricciones de agua y comida, ROSENZWEIG y BLAUSTEIN, 1970, aglomeraciones HAMBURGH y COL., 1972, transporte prolongado, -ratas sometidas durante los cinco días anteriores a la normal fusión de los procesos palatinos a un transporte de 48 horas, mostraban mayor incidencia de fisura en su descendencia-, BROWN y COL, 1972, WATERMANN y COL., 1969, MESKIN y SHAPERO, 1970.

La disminución de fluido amniótico, consecuente a la punción del saco amniótico, TRASLER, 1956; WALKER, 1965; POSWILLO, 1966, o a través del uso de drogas, HARRIS, 1964; WEALKER, 1965; FRASER Y COL. 1967 y BROWN y COL., 1972., condiciona una constricción malorientación embrionaria, inhibiéndose el mecanismo de deflexión cervical, por lo que no se produce la apertura de la boca; consecuentemente el crecimiento mandibular es menor, quedando la lengua impactada entre los

procesos palatinos, provocando por ello, una detención en la traslación y consecuentemente fisura palatina.

Ciertos síndromes malformativos en el hombre y animales de experimentación, que se acompañan de fisura palatina, están asociados con micrognatia, pie zambo y anomalías relacionadas, sobre todo con procesos de compresión embrionaria. POSWILLO, 1966, evidenció experimentalmente el hecho de que procesos palatinos que se fusionaron después de la punción del saco amniótico, dieron lugar a paladares con arco muy alto, ojivales e incluso cónicos con práctica anulación de las fosas olfativas.

STEFFEK, 1967, en casos de malformación experimental provocada por drogas, cuando reduce la dosis a un nivel inferior al de la producción de fisura palatina, observa como los procesos palatinos alcanzan su posición normal en el 50% de los casos.

MILLICOVSK, 1982, en un estudio realizado comparando cepas de ratas susceptibles de fisura de labio y/o paladar espontánea con otra con baja incidencia, observa como en las cepas susceptibles, existen diferencias en el desarrollo que incluyen:

- 1.- Geometría facial alterada.
- 2.- Disminución de la capacidad en la superficie epitelial del esbozo del paladar primario para participar en el proceso de fusión y
- 3.- Variable hipoplasia de la prominencias nasolaterales.

KYLTER, 1957, considera que la incidencia de fisura palatina inducida por corticoides en ratas, depende de varios factores:

- 1.- Dosis de hormona.
- 2.- Tiempo de gestación.
- 3.- Cepa.
- 4.- Genotipo materno.
- 5.- Genotipo fetal.
- 6.- Peso materno.
- 7.- Peso fetal.

Este autor evidenció como en ausencia de teratógenos, el paladar en embriones de la cepa C5/BL, comienza el cierre aproximadamente 12 horas antes que en embriones de la cepa A/J, hecho que tal vez justificaría la diferente sensibilidad de estas dos cepas a la

cortisona como consecuencia, al menos en parte, de esta diferencia horaria en el modelo normal del cierre palatino. Si el teratógeno induce fisura palatina al condicionar retraso en el cierre del paladar, se provoca con mayor índice en la primera cepa que en la segunda, ya que no sólo tiene un mayor tiempo para actuar, sino que el enlentecimiento en los normales mecanismos organogenético, es causa de un mayor bloqueo e incluso alteración en sus índices metabólicos, JIMÉNEZ COLLADO, 1963.

PETERKA y COL., 1983, estudian el crecimiento y fusión de los mamelones faciales en embriones de ave tratados con hidrocortisona y observan fisuras bilaterales completa en el 80-100% de los casos. En los casos más leves, el complejo fronto-nasal presenta marcada hipoplasia; durante el periodo crítico de formación de la fisura, la máxima actividad mitótica estaba concentrada en los procesos nasomediales, nivel y área que selectivamente ve bloqueado su mecanismo de división. Sin embargo el momento en que el agente teratógeno empieza a interferir los procesos morfogenéticos puede acontecer después de un cierto periodo latente, periodo necesario para crear el umbral de concentración de la sustancia teratógena en el lugar de acción.

Aunque aparentemente es fácil establecer una relación causal entre agente patógeno, malformación macro o microscópica y horario embriopático, es difícilmente objetivable evidenciar si los efectos son "respuestas" directas o bien consecuentes a la producción de elementos degradados o por acción de influencias intermediarias.

JIMÉNEZ COLLADO, 1969, muestra como la acción de los teratógenos en un determinado momento del desarrollo, es condicionante, ya que ciertas malformaciones no pueden ser producidas más que en estadios específicos del desarrollo; sin embargo, señala una gran heteroespecificidad en la respuesta al estar dependientes fundamentalmente del momento de su puesta en contacto.

En el caso de la administración de la droga a la madre, el nivel, titulación y concentración de teratógeno en el embrión, es modificado por el sistema metabólico de la madre así como por la barrera placentaria. La precisa y necesaria definición de la distorsión causada por cada uno de estos factores, está pues en íntima dependencia a la transferencia de la droga a su metabolismo en el organismo materno y a la

posibilidad o no de producir sustancias o subproductos atípicos.

El organismo materno puede reaccionar a la acción de un producto teratógeno de múltiples formas: incrementando o anulando la producción de secreciones hormonales, modificación de la permeabilidad placentaria, alteración del balance iónico, modificando el filtraje renal, etc.; por ello, parece evidente la existencia en el acoplamiento materno-embrionario de factores difícilmente controlables capaces de influenciar en la respuesta a las sustancias teratógenas introducidas directamente o producidas por alteraciones o degradación del metabolismo fisiológico normal.

Otros modos de teratogenicidad inducida, incluyen la actividad miopática de los corticosteroides, WALKER, 1971, debilidad de la línea media de fusión, BURESH y URBAN, 1967; GREENE y KOCHHAR, 1973; SHAH y TREAVILL, 1974 e inhibición de la síntesis de RNA. IMMERMANN y COL., 1970; ANDREW y COL., 1973.

La actividad miopática de ciertas sustancias, -sobre todo corticoides-, ha sido descrita por WALKER, 1971, al considerar que ratas preñadas tratadas con

triancinolona, presentaban un alto índice de fetos con alteraciones palatinas. Sin embargo, JACOBS, 1971, interpreta que la actividad muscular no es esencial para el cierre del paladar, por lo que la inhibición de la actividad muscular no debe aumentar la incidencia. No obstante, las características del metronidazol sugieren una potencial teratogenicidad, ya que si bien en estudios realizados en mujeres embarazadas tratadas en diferentes estadios del embarazo con esta droga no se observaron efectos teratógenos, han sido referidos dos casos de defectos de la línea media facial, uno con holotelencefalia y otro con fisura de labio y paladar, CANTU y COL. 1982.

POSNER, 1971, señala como la clorciclizina en rata y ratones produce edema, lo que puede dar lugar a una interferencia mecánica en el movimiento de elevación de los procesos.

El entorno uterino es factor ambiental muy significativo, ya que alteraciones anatómicas, físicas, metabólicas o endocrinas influyen sobre el desarrollo del embrión, al haberse descrito por TRASLER y COL., 1956 como variaciones del suministro vascular uterino, con la consiguiente alteración de la presión sanguínea, presión uterina y anoxia, están íntimamente relacionadas

con la presencia de fisura de labio y más aún con la fisura palatina, hecho este confirmado por FIELD Y COL., 1960, al inyectar fenotoin, droga anticonvulsivante y antiarrítmica en cepas de ratas A/J, y obtener una elevada incidencia de fisuras palatinas y defectos cardíacos.

Determinadas sustancias químicas, hormonas o drogas, pueden actuar además una vez establecido el contacto o incluso iniciado el proceso de fusión palatina. En estos casos, ocurre siempre una rotura o estallido, de las células epiteliales de la línea media, con cambios degenerativos en el epitelio palatino, observación constatada tanto "in vivo" MATO Y COL., 1966; SMILEY, 1970, como "in vitro" SMILEY Y COL., 1971.

HOLT, 1975, describió en paladares de ratas antes y durante el cierre del paladar, un aumento en la actividad enzimática, presumiblemente lisosomal, ANGELICI Y COL., 1968; SMILEY Y COL., 1968,; MATO Y COL., 1967; HAYWARD, 1969, en este caso, la sustancia con capacidad teratógena puede actuar sobre las células epiteliales de la línea media inhibiendo su adhesión con la consiguiente rotura epitelial, SYMONS Y COL., 1969; IGNARRO, 1971/72, que unido al normal crecimiento lateral de la cabeza, desplazaría los tabiques no

fusionados, provocando fisura palatina, MYER y COL., 1967; POURTOIS, 1968.

Entre los agentes físicos con capacidad teratogénica, cabe señalar a los Rayos X, ya de antiguo conocido; WOLFF, 1934, irradiando selectivamente la zona cefálica del embrión, obtuvo un alto porcentaje de malformaciones faciales. Posteriormente, WARKANY, 1947, consiguió fisuras palatinas, irradiando embriones de rata entre los días 10 a 16, de la preñez, con un máximo de incidencias en aquello que lo realizó en el día 15. Sin embargo, no hay efectos tan concluyentes en el hombre, incluyendo aquellos que recibieron grandes dosis de radiación atómica, MILLER, 1969, ya que de las 57 mujeres embarazadas por él estudiadas, durante las primeras quince semanas, expuestas a esta radiación, hubo una alta incidencia de microcefalia, asociado con retraso mental, no existiendo aumento sin embargo proporcionado de otras malformaciones.

NEEL, 1958, señala como las mutaciones resultante de tales radiaciones, no aumentan la incidencia de fisura de labio y/o paladar.

Ocasionalmente defectos de fusión ocurren sin formación de fisuras: son las mal denominadas fisuras

palatinas submucosas, defectos frecuentes en familiares consanguíneos y directos de individuos con fisura palatina, MILLS y COL. 1968. De igual modo, se observa con una baja incidencia, deficiencias a nivel óseo y muscular en la línea media, que dan lugar a un funcionalmente deficiente paladar blando; la naturaleza de este defecto, sugiere una inadecuada consolidación del mesénquima a nivel de la línea media.

Mientras los caracteres generales del desarrollo del paladar secundario en el hombre son bien conocidos, aún existen profundas lagunas sobre los mecanismos responsables de la elevación de los procesos palatinos y de su ulterior unión entre sí y con el septo nasal.

El paladar secundario, que queda completamente formado alrededor de la séptima semana de gestación, es el resultado de la fusión de los dos procesos palatinos, porciones mesodérmicas internas de los mamelones maxilares, que inicialmente se proyectan hacia abajo y lateralmente a la lengua, con una reorientación posterior a una posición horizontal superior a ella, proceso que denominamos "Horizontalización", y que se realiza en embriones humanos de 28-30 mm. WOOD y COL., 1962; LIZUKA, 1973 y LUKE, 1976.

Estos cambios permiten a los procesos palatinos la fusión entre sí, con el paladar primario y septo nasal.

En relación con los factores implicados en este mecanismo, se han barajado múltiples teorías a lo largo de los últimos decenios. En aras de una esquematización del problema resumimos a continuación aquellas más representativas, siendo conscientes de los inconvenientes que supone toda esquematización, ya que en absoluto van a ser factores independientes y que en la mayoría de los casos, pueden verse estrechamente interrelacionados.

El mecanismo por el cual este proceso es completado, JIMÉNEZ COLLADO, 1963, está en dependencia a los siguientes factores:

1º.-Descenso de la lengua dentro de la cavidad bucal que permite a los procesos palatinos su cambio de posición.

2º.-Fuerzas extrínsecas a los procesos palatinos que permiten su reorientación conjunta y simultáneamente con el descenso de la lengua.

3º.-Fuerzas intrínsecas generadas en los procesos palatinos por presiones de crecimiento, en íntima dependencia con la concentración de ácidos mucopolisacáridos, que modulan el grado de crecimiento y por otro, con los elementos contráctiles.

4º.-La adhesión de los procesos palatinos, en gran parte dependiente a procesos de autólisis de la capa epitelial, que a su vez puede ser reemplazada por células mesodérmicas, así como sustancias superficiales, tales como glicoproteínas y mucopolisacáridos.

La interferencia en algunos de estos factores conduce a un fallo en la fusión de los procesos palatinos, dando como resultado fisura palatina.

DURSY, 1869, introdujo el término de paladar secundario para describir aquella porción del paladar que está formada por la unión de los dos tabiques palatinos, a los que describió como tabiques colgados de la cara inferior del maxilar en forma de salientes bien marcados. Al principio, descienden sagitalmente, paralelos, a las caras laterales de la lengua, para posteriormente desplazarse desde una posición vertical a otra horizontal sobre el dorso de la lengua. Cuando ambos procesos están elevados, sus bordes internos se ponen en contacto en la línea media de la cavidad bucal, nivel en el que se fusionan entre sí y con el septo nasal. Basándose en las revisiones realizadas por PETER, 1924 y LAZARRO, 1940, en estudios en embriones humanos, se podría deducir que el cierre del paladar secundario está en dependencia a cuatro acontecimientos críticos:

A.- Formación del tabique vertical, proceso palatino vertical.

B.- Cambio en la orientación de los tabiques palatinos desde una posición vertical y lateral a la lengua a una posición horizontal sobre ella.

C.- Fusión epitelial en la línea media de los tabiques palatinos horizontales.

D.- Retirada de la sutura epitelial formada, permitiendo así la unión mesenquimal de los procesos palatinos opuestos.

Simultáneamente en estos mecanismos, acontece un gran número de cambios en las dimensiones craneofaciales, proporciones y relaciones espaciales en la cavidad buco-nasal, WRAGG y col., 1970. Para DIEWERT, 1982, sin embargo el problema íntimo de la palatogénesis -aún hoy en día discutido-, es el hecho de por qué y cómo los procesos palatinos crecen verticalmente al lado de la lengua, en vez de horizontalmente sobre ella. Esta pregunta es lógica ya que una "reorientación" de los procesos palatinos desde un plano vertical a otro horizontal, ha sido observado en todos los estudios en embriones humanos y de vertebrados, que a su vez condiciona el saber el cómo y porqué de la fuerza que ocasiona esta reorientación.

HAYWARD y col. 1957, sugirieron que el volumen proporcionalmente grande de la lengua que ocupa la cavidad buco-nasal, causa la proyección hacía abajo de los procesos palatinos.

Esta hipótesis ha sido sostenida en observaciones en animales de experimentación por WALKER y col., 1956 y HOLMSTED, 1977 entre otros, para quienes los procesos palatinos crecen verticalmente a ambos lados de la lengua al no haber espacio para que lo hagan horizontalmente sobre ella.

Sin embargo, en embriones humanos estudiados por SHAH 1977, en los que existía aglosia o microglosia, los procesos palatinos se disponían verticalmente, por lo que parece evidente la existencia de otros factores que desplacen a los procesos palatinos verticales, al principio separados por la lengua, hacía una posición horizontal.

HIS, 1901; PETER, 1924; INOUE, 1912 y LAZARRO, 1940, establecen el concepto de "rotación", considerando necesario que la lengua salga del espacio comprendido entre las dos láminas palatinas verticales. SICHER, 1915, considera que tiene lugar ésta rotación en virtud de una activa proliferación mesenquimal, mientras que

para WENING, 1912 sería debido a un engrosamiento epitelial; por el contrario para HUMPHREY, 1969 sería debido a un complicado proceso que tiene como punto de partida un reflejo nervioso.

PONS-TORTELLA, 1937, considera no necesario el descenso lingual, en sus estudios de embriones humanos de la colección FISCHER, Viena, observó como el cambio de vertical a horizontal de los procesos palatinos es sólo aparente, no tratándose en realidad de una rotación sino de un proceso de crecimiento desigual. La parte superior crecería en dirección horizontal, mientras que la inferior detendría su crecimiento y se atrofiaría posteriormente; por ello, el descenso de la lengua no parece ser necesario. FLEISCHMAN y su escuela, 1910, para los que la localización de la lengua en el espacio comprendido entre los dos procesos palatinos verticales era compatible con la formación del paladar secundario, consideraban que las láminas palatinas verticales no poseían ninguna significación en el proceso del cierre del paladar secundario, ya que estaban destinadas a desaparecer y atrofiarse, por lo que el paladar secundario se originaría por dos nuevas láminas que aparecen en ambas paredes laterales de la cavidad buconasal por encima de la lengua, con ulterior crecimiento en dirección medial. Encontraron algunos

casos de coexistencia de láminas palatinas horizontales ya formadas y restos de láminas verticales, argumento de valor que aportan en favor de su teoría de "remodelación".

Observaciones realizadas en embriones de roedores y humanos por COLEMAN, 1965 y HOLMSTEDT, 1977, niegan los mecanismos de rotación y regresión, apoyando por el contrario, la hipótesis de transformación o "remodelación", criterio que sustentan la mayoría de los autores, WALKER y col., 1956; GREENE y col., 1973; SHAH y col., 1976; KOCHHAR y col., 1965; ANDERSEN y col., 1967 y LIZUKA, 1973.

En síntesis, este cambio en la forma, remodelación, desde un plano a otro se realiza por el desarrollo y crecimiento de relieves o protuberancias que desde la pared interna crecen medialmente sobre la lengua, va acompañada de una retracción simultánea de la porción ventral de los procesos palatinos.

Durante las dos últimas décadas, una de las más discutidas cuestiones ha sido conocer qué mecanismo o mecanismos son responsables de la "remodelación" de los procesos palatinos desde la posición vertical a horizontal, criterios a su vez agrupados en dos:

- Unos sugieren que la remodelación del proceso palatino se realiza por fuerzas que residen "fuera" del paladar; así POLZL, 1904, fundamenta el desarrollo del paladar a una diferencia de crecimiento entre lengua y mandíbula, por un lado, y maxilar superior por otro, con previa salida de la lengua del espacio entre las dos láminas palatinas verticales, mecanismos que permite el cambio de "forma" hacía la posición horizontal de los primitivamente verticales procesos palatinos. Esta hipótesis es mantenida en igual modo por LAZARRO, 1940; COLEMAN, 1965; WALKER, 1961 Y 71; ASLING y col., 1960; ZEILER y col., 1964; HUMPHREY, 1969; WRAGG y col., 1972,

- Otros sugieren que la causa de la reorientación reside "dentro de los procesos palatinos, y estando en dependencia a la síntesis macromolecular y reorganización celular. SCHORR, 1908; JELINEK y col., 1973; LESSARD y col., 1974, ...

Para LAZARRO, 1940, el descenso de la lengua antes del movimientos de los procesos, y la subsecuente presión de ésta sobre la cara inferior de los mismos, podría desplazarlos a una posición horizontal, -teoría puramente mecánica-, mecanismo difícil e incompleto de establecer, aunque existen datos evidentes que la lengua

y la mandíbula en el hombre se desplazan en el momento del cierre del paladar secundario.

Estudios en embriones humanos han demostrado que la mandíbula humana adquiere un posicionamiento ascendente durante el momento del cierre del paladar, SICHER, 1915; HARRIS, 1967; BURDI y col., 1969; HUMPHREY, 1971; WRAGG y col., 1970.

ASLING, 1967 y COLEMAN, 1965, en sus estudios en animales de experimentación, sostienen que el descenso de la lengua está en dependencia al crecimiento mandibular previo a la transposición de los procesos palatinos. El momento exacto de este "crecimiento mandibular" en relación con la movilización de los procesos palatinos es difícil de establecer, siendo objeto de considerable interés y controversia. SICHER, 1915, da gran importancia al cambio en la morfología mandibular, que al desplazarse y crecer hacia adelante para alcanzar el mismo nivel que el maxilar superior, arrastra a la lengua, de éste modo, esta se desplazaría fuera del espacio delimitado entre los dos procesos palatinos, proporcionando espacio libre suficiente para la elevación de los procesos. Este mecanismo coexiste con una activa proliferación del tejido mesenquimatoso.

Estudios en embriones humanos realizados por BURDI, 1969 y HUMPHREY, 1969, muestran como el crecimiento mandibular acontece inmediatamente después de la elevación de los procesos palatinos, por lo que el arco mandibular puede rápidamente moverse hacia adelante, cuando la lengua se retira de entre los procesos palatinos.

PATTEN, 1961, considera en sus estudios que uno de los factores más importantes en el cierre del paladar, ha sido el efecto del crecimiento mandibular al favorecer el desplazamiento de la lengua durante el desarrollo prenatal, criterio en gran modo avalado por los estudios cuantitativos previos sobre crecimiento mandibular en periodos anteriores y posteriores a la elevación de los procesos palatinos, HARRIS, 1967. HART y col., 1971; DIEWERT, 1979, muestran como la mandíbula crece rápidamente en los últimos periodos embrionarios y en los iniciales fetales.

De igual modo, se ha observado en embriones de rata cambios posicionales en el cartílago de MECKEL que ocurren simultáneamente con la elevación de los procesos, DIEWERT, 1974 Y 76, aunque este mismo autor, DIEWERT, 1983, considera que estos cambios parecen ser desplazamientos posicionales asociados a la retirada de

la lengua más que cambios verdaderos de crecimiento, criterio que en parte justifica la existencia de mandíbulas pequeñas, asociadas con fisura palatina en el Síndrome de Piere-Robin, BURDI y COL., 1972.

De igual modo, fisuras palatinas acompañadas de micrognatia se observan en ratas COHLAN, 1954, por lo que podría interpretarse que la fisura palatina está en íntima interdependencia al fallo del crecimiento mandibular, aunque no existen datos objetivos que justifique que la elongación de la mandíbula y el desplazamiento lingual son factores formales en el cierre del paladar y aún más, si la fisura palatina asociada con micrognatia es resultado de ésta.

Sin embargo, SHIH, TRASLER y FRASER, 1973, con diferentes agentes terágenos, si bien obtienen fisura palatina, no observan acortamiento mandibular.

ZEILER y col., 1964, WRAGG y col., 1972 y VERRUSIO, 1970, sugieren que la mandíbula desciende debido a la deflexión cervical, por lo que la lengua es desplazada pasivamente de entre los procesos palatinos, haciendo así posible la reorientación de los mismos. Este enderezamiento en la flexión está condicionado por una amplia gama de factores: aumento del líquido

amniótico, aumento longitudinal de la región cervical e inicio de una activa contracción muscular.

No obstante a este hecho evidente, autores como HUMPHREY, 1969, WALKER, 1971 y WALKER y col. 1972, sugieren que la lengua proporciona una "fuerza activa" por sus propios movimientos para desplazar los procesos a una posición horizontal. WRAGG y col., 1972, consideran que el complejo mioneural de la lengua es funcional en el momento de la elevación de los procesos, con lo que el movimiento de la lengua por sí, puede ser suficiente para permitir la "horizontalización".

SCHWEICHEL y col., 1973 y HOLT, 1975, describen en base a datos morfológicos y enzimáticos obtenidos en embriones de roedores, que el complejo mioneural de la lengua es funcional en el momento de la remodelación de los procesos palatinos. En esta asociación entra movimiento lingual y transposición de los procesos palatinos; sin embargo, no se puede establecer una relación causa-efecto, ya que también se ha observado reorientación en numerosos casos de aglosia y microglosia, SHAH, 1977.

ANGULO y col., 1932; WALKER, 1969 y LUKE, 1976, consideran que el desplazamiento lingual puede ser

debido al inicio de la actividad de la musculatura hipoglosa, con o sin reflejo de apertura bucal, resultante de la actividad muscular.

En los estadios coincidentes con la elevación de los procesos palatinos, han sido observados en embriones humanos de 15 mms., movimientos reflejos neuromusculares y de apertura de la boca, WRAGG y col., 1972; WALKER, 1969 e incluso en fases previas a la modificación posicional palatina, embriones humanos de 8,5 semanas y 26 mm., HUMPHREY, 1969-71.

Sin embargo, JACOB, 1971, considera que la extensión de la cabeza no es necesaria para la aparición del reflejo de succión y consiguiente apertura bucal, a la vez que la actividad muscular de la lengua no es condicionante de la movilidad de los procesos palatinos, ya que confirman experimentalmente mediante drogas miorelajantes o curarizantes, detención o bloqueo de la actividad muscular sin presencia de fisuras; no obstante, estudios de WRAGG y col., 1972; HOLT, 1975, sobre el desarrollo de la musculatura lingual en embriones de roedores, han mostrado como los músculos intrínsecos y extrínsecos son funcionales en el momento de la elevación de los procesos palatinos.

POURTOIS, 1967 realiza cultivos in vitro de procesos palatinos de cepas de ratas en las que esta malformación es frecuente y otros en las que la fisura palatina es rara. En todas las experiencias, se fusionaban normalmente los procesos, por lo que deduce que la no fusión no se debe a la incapacidad propia y específica de éstos, sino a factores extrínsecos, entre los que el impedimento mecánico de la lengua parece ser el más importante.

SOBRADO PÉREZ y col., 1978, en un estudio de 12 embriones humanos entre 7,5 y 25 mm., observan en todos una disposición vertical de los procesos palatinos; analizan la distancia entre borde interno de proceso palatino y cara lateral de la lengua, así como entre ésta y tabique nasal medio, para tratar de determinar la posible importancia del descenso lingual en el desplazamiento de los procesos a su posición horizontal, deduciendo que no es imprescindible el descenso de la lengua para la horizontalización de los procesos. La superficie en contacto de los procesos palatinos con la lengua, es siempre superior, a veces doble a la lateral. La distancia entre cara superior de lengua y borde dorso-caudal del tabique nasal no se altera, al ser esto debido a que el tabique nasal muy ancho en los primeros estadios, crece en espesor, por lo que la distancia

entre ambas formaciones se mantiene constante. De igual modo, no observan en ningún caso que la distancia entre borde libre de proceso palatino y cara lateral de lengua o entre estos y surco bucolingual aumente.

WALKER, 1965, considera no aceptable que el descenso de la lengua deba preceder al cierre o fusión del paladar, indicando que ciertas especies poseen una "fuerza intrínseca", residente en los propios procesos palatinos capaz de desplazarlos a su posición horizontal.

A pesar de numerosas investigaciones, la naturaleza de ésta fuerza no ha sido identificada; no obstante, al haberse objetivado que el paladar secundario posee un alto índice de mucopolisacáridos sulfatados, LARSSON, 1960 y colágeno, PRATT y col., 1971, durante la rotación, y consecuentemente durante los estadios de modificación posicional de los procesos, se ha intentado correlacionar la síntesis de mucopolisacáridos con la fuerza interna, LARSSON, 1960; WALKER, 1961; LARSSON, 1962; ANDREW y col., 1971, habiéndose propuesto mecanismos de la acumulación e hidratación de mucopolisacáridos en los procesos palatinos, como causantes del crecimiento, aumento de volumen y su ulterior elevación.

LARSSON, 1962 y JACOBS, 1964, en estudios experimentales, observaron mediante pruebas histoquímicas y autoradiográficas, una disminución en la agregación de ácidos mucopolisacáridos en los casos de fisura palatina inducida por corticosteroides en embriones de ratas, aunque no encontraron signos objetivos por los que el descenso de la lengua permita a los procesos horizontalizarse, aunque sí observan un aumento en la concentración de ácidos mucopolisacáridos en el mesénquima de los procesos palatinos durante la fase de remodelación.

CLARK, 1956, basándose en estudios histoquímicos en embriones de rata, sugirió que la "fuerza intrínseca" de los procesos responsables de su elevación reside en la red de fibras elásticas que se diferencian antes de su reorientación, posibilidad que también fue sostenida por WALKER y FRASER, 1956. No obstante, posteriores observaciones histoquímicas y ultraestructurales realizadas por WALKER, 1961, parecen no demostrar la existencia de fibras elásticas al microscopio electrónico, hecho que confirman STARK y col., 1958; FROMER y col., 1969 y LUKE, 1976, entre otros.

Se ha especulado sobre la función que las fibras de colágeno pueden jugar en la génesis del cierre del paladar. PRATT y col., 1971; SHAPIRO y col., 1972 y HASSELL, 1976; observan un aumento in vitro de la síntesis de colágeno antes de la reorientación de los procesos palatinos; es más, la síntesis de colágeno tipo I se realiza en este período del desarrollo, -días gestacionales 14-16 en embriones de ratas-, en los que se ha detectado un marcado aumento y acumulación de fibras de colágeno, predominantemente orientadas en dirección rostro-caudal, adyacentes a la membrana basal del epitelio palatino bucal. La localización y orientación de estas fibras sugieren un posible papel en la estructuración y reorientación de los procesos palatinos.

SCHORR, 1908, interpretó que el desplazamiento de los procesos palatinos era debido a una activa proliferación del tejido mesenquimal condensado a lo largo del surco lateral existente entre la base de implantación de estos procesos y el techo de la cavidad bucal.

MOTT y col., 1969; JELINEK y col., 1973 y NANDA y col., 1975, han observado un incremento en la tasa de proliferación del mesénquima antes de la reorientación;

sin embargo, este hecho no coincide con las observaciones de WALKER y col., 1956; HUGHES y col., 1967 y CLEATON-JONES, 1976, al no observar evidencia de aumento en la tasa de proliferación celular. GREENE y col., 1976, consideran que éste crecimiento no parece jugar un papel directo en la reorientación de los procesos.

Las líneas de investigación más recientes van orientadas a interpretar estos movimientos morfogénéticos, dependientes a mecanismos intrínsecos e interacciones moleculares de proteínas contráctiles, -actina y miosina-, junto con proteínas accesorias WESSELS y col., 1971; LESSARD, 1974, sintetizadas en las células del mesénquima.

Se ha observado que antes y durante la reorientación que estas células mesenquimales modifican su forma de estrelladas a elongadas o radiadas, con un mayor aumento de microfilamentos, dispositivo que representa el complejo actino-miosina, BABIARZ y col., 1975; SHAH, 1978.

La rapidez de la elevación de los procesos palatinos, que tiene lugar en tres horas en el ratón, WALKER y col., 1956, sugiere que algún otro mecanismo

distinto a la división celular es la causa de su movimiento, pudiendo también atribuirse a un cambio en las relaciones estructurales, DIEWERT, 1983.

Existe marcada controversia en relación con los mecanismos que condicionan la unión de los procesos palatinos horizontalizados, POURTOIS, 1966; MATO y col., 1966 y FARBMAN, 1968; este complicado proceso de fusión podríamos describirlo como una secuencia de cuatro factores interdependiente, ANGELICI y col., 1968; POURTOIS, 1968:

- Una primera fase de diferenciación de las células de la capa del borde de los procesos palatinos que dan lugar a la formación de una zona "adherente". Es prerequisite para la potencialidad de la fusión.

- Fusión de estas células epiteliales diferenciadas que dan lugar a la formación de una banda epitelial entre los procesos.

- Ruptura de ésta formación, permitiendo el contacto entre los elementos del mesénquima de ambos lados.

- Degeneración de los restos del epitelio, fase que marca el fin del proceso de fusión.

Aunque persiste sin indentificarse la secuencia de cambios que ocurren en la capa epitelial de la línea media de los procesos palatinos opuestos antes y durante la fusión, así como de sus mecanismos de adherencia epitelial, si que está claro que después de la fusión, ocurre una fragmentación y reabsorción de la pared epitelial para permitir así la invasión y consolidación mesenquimal consiguiéndose de esta manera la formación del paladar secundario.

FARBMAN, 1968-69 en embriones de ratones observó que separando los procesos palatinos unidos parcialmente, se producía la ruptura del citoplasma de las células superficiales, por lo que junto con HINRICHSSEN y col., 1974, interpreta que la adhesión inicial entre células epiteliales de los dos procesos palatinos opuestos no incluye formación de desmosomas.

HASSELL, 1975, realizó un análisis ultraestructural de la muerte celular y fusión epitelial por el factor de crecimiento epidérmico, y observó que su fijación al medio de cultivo, inhibe la adhesión epitelial y degeneración al inducir la

queratinización de las células epiteliales y con ello, la secuencia normal de la fusión palatina.

HAYWARD, 1969, en embriones de ratas, describe la presencia de una "sustancia adherente" en la superficie de la capa epitelial como responsable del proceso de adhesión; posiblemente, podría ser una envoltura glicoproteica de la membrana celular. La pérdida de la adhesión no desmosomial en paladares tratados con EGF, -factor de crecimiento epitelial-, coincide con el retraso de la fusión palatina, observaciones que sugieren que la adhesión no desmosomial, es la fuerza adhesiva en el proceso de fusión. Contrariamente, DE ANGELICI y col., 1968; BRUSATI, 1969; MORGAN, 1969; SMILEY y col., 1971; CHAUDRY y col., 1978, observaron formación de desmosomas entre las células epiteliales que cubren los tabiques palatinos opuestos, por lo que consideran que éstos serían la base de la adhesión. Posteriormente GREENE y col., 1974; PRATT y col., 1975; MELLER y col., 1978 y SOUCHON, 1975, observaron la presencia de complejos de carbohidratos en la membrana plasmática de las células epiteliales superficiales de los procesos palatinos tanto verticales como horizontales, interpretando su presencia como la "sustancia adherente pegajosa", responsable de la ulterior adhesión epitelial.

SHAH, 1978-79, constató la presencia de carbohidratos en las células epiteliales del paladar antes del contacto, observando en aquellas áreas en las cuales no se realiza el contacto, pequeños gránulos y ausencia de carbohidratos.

WATERMAN y col., 1973, en un estudio al microscopio electrónico de los procesos palatinos de embriones de ratones, observaron la existencia de material filamentososo en el borde superficial medio de los procesos palatinos opuestos antes de la fusión, que dan origen a un localizado aumento y engrosamiento de los epitelios opuestos, MATTO y col., 1967-68.

Prevía a la fusión palatina existe un aumento en la síntesis de sulfomucopolisacáridos en el mesénquima de los procesos palatinos, LARSSON, 1960; WALKER, 1961 y JACOBS, 1964 que aumenta según avanza la palatogénesis, SHAH y COL., 1973, hecho que parece indicar una disminución en los requerimientos energéticos de las células más diferencias o de una activación o pérdida de enzimas involucradas en la glicogenolisis. No obstante, la presencia de glicógeno en la mucosa bucal durante el desarrollo pre y postnatal, ha sido aceptado así como su importante papel en la diferenciación y regeneración celular, FALIN, 1961; TROTT y col., 1963 como fuente de

energía, MC FALL y col., 1963, que actuaría como posible precursor de glicoproteínas, LEIV y col., 1969.

Una vez fusionados los procesos y previa a la invasión por mesénquima del tabique epitelial, es necesario su fragmentación y lisis, proceso claramente demostrado en estudios de microscopía electrónica por FARBMAN, 1968; HAYWARD, 1969; SMILEY y col., 1968. Conjuntamente análisis histoquímicos han evidenciado la presencia de gran cantidad de enzimas hidrolíticos en estas células epiteliales, presumiblemente dependientes a una degeneración autofágica ANGELICI y col., 1968; KOZIOL y col., 1969; SMILEY y col., 1968. Es más, la actividad fosfatasa ácida, presumiblemente lisosomal, en las células degeneradas sugieren una autólisis intracelular como proceso responsable de la desintegración de la capa epitelial, MATTO y col., 1966; VARGAS y col., 1972; ANGELICI y col., 1968; BRUSATI, 1969; MORGAN, 1969; HAYWARD, 1969; KOZIOL y col., 1969; SHAPIRO y col., 1969, estudios que se vieron confirmados por SMILEY y col., 1968, al demostrar la presencia de gránulos degradativos, probablemente lisosomas secundarios en el interior de las células epiteliales, así como por los de ANGELICI y col., 1968, al observar fosfatasa ácida en el epitelio de los procesos palatinos.

En contraste con estos estudios, ANDERSEN y col., 1966, previamente en sus observaciones en material humano no encontraron ninguna evidencia de aumento de la actividad fosfatasa ácida en el área de unión de las células epiteliales, cuando se comparó con el resto del epitelio bucal, interpretando que los histiocitos mesenquimales podían fagocitar restos de la pared epitelial, proceso que podría ser considerado como consecuencia más que como causa de disgregación epitelial, criterio además seguido por VARGAS, 1968; MATO y col., 1967; BRUSATI, 1969 y HAYWARD, 1969.

No obstante, el papel de los macrófagos durante la palatogénesis es aún controvertido, aunque ANDERSEN y col., 1967, asumieron que los macrófagos a causa de su proximidad a la capa epitelial, contribuyen a su degeneración mientras que los histiocitos fagocíticos serían los responsables de su rotura. Signos de autólisis, sobre todo y presencia de cuerpos electrodensos, se han observado electrónicamente en la pared epitelial antes de la ruptura de su membrana basal. GARBMAN, 1968. Análogas inclusiones han sido también señaladas en el llamado borde del paladar primario; estas inclusiones son altamente basofílicas y muestran actividad fosfatasa ácida. Para POURTOIS, 1969, tal fenómeno sugiere la existencia en las células

epiteliales de una actividad fosfatasa ácida que conducirá a la desintegración de la pared y consecuentemente a fusión del paladar.

PRATT y col., 1975, observaron un elevado nivel de AMP cíclico durante el cierre del paladar secundario. Posteriormente WATTERMAN y col., 1976-77, sugieren que una regulación hormonal del sistema adenilciclase, AMP cíclico, puede jugar un papel importante en la degeneración de las células epiteliales.

En relación al papel atribuido a la lámina basal durante la fusión del epitelio de la línea media de los procesos palatinos, BARRY, 1961, consideró que una interrupción de la membrana puede ser el proceso inicial que desencadene las fases de lisis y autofagia. HUGHES y col., 1967 y FARBMAN, 1968, 69, consideran que una lámina basal incompleta, expondría a la capa epitelial a influencias del mesénquima, que precipitarían la fragmentación epitelial y su consiguiente desaparición; HUGHES y col., 1967, remarcan el hecho de que la ocasional presencia de esferas o formaciones globulosas aisladas de células epiteliales en la línea media, no significa que la rotura completa necesariamente ocurra siempre. Sin embargo, por la gran cantidad de datos obtenidos, parecen deducir que la lámina basal intacta

persiste mientras que las células epiteliales están presentes, MASTTO y col., 1972; ANGELICI, 1971; CHAUDRY y col., 1973-78; MORGAN, 1969; SHAPIRO y col., 1969; SMILEY y col., 1971 y HINRICHSEN y col., 1974, por ello, se admite que la láminas basales son destruidas sólo después de la desaparición de las células epiteliales, hecho es que parece indicar que la lámina basal no juega papel importante en la fragmentación de la capa epitelial. Quizás la lámina basal pueda funcionar como barrera selectiva entre epitelio y mesénquima, proporcionando el soporte mecánico para el mantenimiento de la contigüidad epitelial durante la palatogénesis.

La fisura palatina aislada es menos frecuente que la fisura de labio con o sin fisura de paladar, existiendo muy pocos datos etiológicos clarificados, debido a la gran heterogeneidad de mecanismos causales. Podríamos agruparlos, al igual que el labio leporino con o sin fisura palatina, en cuatro categorías:

- Ocasionalmente existe una fuerte influencia "genética", con un modelo de herencia simple. Antecedente de historia familiar positiva. La fisura palatina aislada, en la mayoría de los casos son esporádicas. -Tienen historia familiar negativa-.

- Las "aberraciones cromosómicas" tienen gran incidencia; en la actualidad, se describen gran número de síndromes en los que coexisten fisuras palatinas.

- Los "componentes ambientales" pueden tener mayor influencia que en los casos de fisura de labio con o sin fisura palatina.

- El aumento en fase embrionaria de los umbrales de la capacidad regulativa como consecuencia de la interacción genética con factores ambientales, "casos multifactoriales", es menor que en la fisura de labio. En los casos de labio leporino con o sin fisura palatina, la fisura del paladar secundario parece depender estrictamente de alteraciones morfológicas directamente consecuentes a la fisura de paladar primario, mientras en los casos de fisura de paladar secundario, además de éste, son otros varios los factores condicionantes, como lo demuestra el hecho que el 73,2% de las fisuras palatinas presentan malformaciones asociadas. Este alto porcentaje es debido a la asociación con labio leporino que por sí, representa el 46,5%, correspondiendo el 9,1% de las fisuras palatinas al síndrome de Pierre Robin, TRESSERRA, 1977.

MATERIAL Y MÉTODOS

Como la realización de este Trabajo de Investigación, hace de Tesis Doctoral, hemos estudiado los embriones humanos del Instituto de Embriología, Prof. J. JIMÉNEZ COLLADO, de la UNIVERSIDAD COMPLUTENSE comprendidos entre los 7 y 30, todos ellos normales a fin de tener un completo y exhaustivo conocimiento personal de los factores y mecanismos morfogenéticos del paladar.

Una vez iniciada esta primera fase, imprescindible y esencial para la comprensión de los procesos de su normodesarrollo y a la vez, metodología de estudio e interpretación de las series embriológicas, hemos estudiado 4 especímenes humanos con diferente grado de malformación en el polo cefálico, que corresponden a dos especímenes cíclopes y otros dos con manifiesta micrognatía, cuyas características especificamos:

F	estadio 23 mm	dirección frontal
FL	estadio 28 mm	dirección transversal
MOM	estadio 25 mm	dirección frontal
Gi	estadio 41 mm	dirección frontal

Son los únicos con este tipo de malformación existentes dentro del actual número de especímenes estudiados comprendidos con protocolo hasta los 50 mm.

DESCRIPCIÓN

DE

LAS

OBSERVACIONES

L	ESBOZO LINGUAL
T	TUBA FARINGO-TIMPÁNICA
F	FARINGE
P	PROCESOS PALATINOS
C	CARTÍLAGO DE MECKEL
Na	ESBOZO MANDIBULAR
E	FOSAS NAALES
N	ESBOZO MAXILAR
LA	LARINGE
CN	CÁPSULA NASAL
O	ESBOZO OCULAR
J	ÓRGANO VOMERO-NASAL DE JACOBSON
TP	TAPÓN EPITELIAL
CA	BASE DE CRÁNEO
TE	VESÍCULA TELENCEFÁLICA

EMBRIÓN HUMANO F (23 mm.)

Los cortes seriados han sido realizados en secuencia fronto-occipital, y discretamente oblicuos en dirección cráneo-caudal.

Las fosas nasales están limitadas por unas láminas cartilaginosas que constituyen su techo, paredes laterales y tabique medio de configuración aparentemente normal. (Fig. 1). Lateralmente se secciona el globo ocular derecho y parte de su musculatura extrínseca, no así el izquierdo, debido a la oblicuidad del plano de sección. Dorsalmente se observa en la línea media la porción esfeno-basilar del condro-cráneo y lateral con respecto a ésta, ambas capsular óticas en cuyo interior se ven seccionadas formaciones laberínticas. En el lado derecho, entre la cápsula ótica y el cartílago de MECKEL, se sitúa la luz estrecha de la tuba faringotimpánica.

Más caudalmente (Fig. 2), las fosas nasales presentan una amplia luz cuyas paredes revestidas por una mucosa más gruesa en su parte antero-superior, están separadas por el tabique medio nasal cartilaginoso que presenta en su porción posterior el engrosamiento globuloso típico. Dorsal a él, la luz faríngea aumenta a

la vez que observamos en su proximidad la trompa de EUSTAQUIO derecha seccionada.

Discretos cortes más caudales, (Fig. 3), la luz de las fosas nasales se ha elongado, aunque permanecen aún incomunicadas con la faringe en la que se ve desembocando la trompa derecha, disposición que rápidamente se modifica 20 mm. en dirección occipital, ya que observamos (Fig. 4) la luz faríngea en la que desembocan ambas trompas de EUSTAQUIO, comunicando ampliamente con las fosas nasales.

En la Fig. 5 comienza a cortarse el proceso palatino derecho, haciéndose lo propio con el izquierdo en un corte más caudal (Fig. 6) ambos procesos aparecen en posición horizontal, aunque sin contactar en la línea media (Fig. 7). A medida que progresamos en la secuencia histológica, los procesos palatinos se van seccionando en mayor extensión, a la vez que más próximos entre sí, llegando a contactar en la línea media, (Fig. 8), sección ésta que en su porción dorsal pasa a nivel de la articulación atlanto-odontoidea.

Ambos procesos palatinos se mantienen en contacto, fusionándose el derecho con lo mamelones nasal-medio y maxilar con el naso-lateral, no

observándose sin embargo, ésta fusión en el lado izquierdo.

Dorso-caudal a la bóveda palatina así constituida, se observa el relieve considerable que forma en la cavidad bucal la base lingual (Fig. 10) que muestra su estructura muscular característica con la presencia del agujero ciego. Dorsal a la formación lingual, se encuentra la amplia luz faríngea, cuerpo del axis, médula cervical y segundo ganglio raquídeo derecho. Así mismo, en este corte es evidente el proceso de osificación del maxilar y mandíbula (lateral al cartílago de MECKEL) y estructuración de los esbozos dentarios (Fig. 11).

En dirección caudal, la cavidad bucal ha aumentado, así como la superficie de sección de la lengua, disminuyendo ya la luz de las fosas nasales. Ambos procesos palatinos se encuentran separados por lo que existe una comunicación a este nivel entre cavidades bucal y nasal izquierda, no así derechas, que se encuentra completamente separadas e independientes al haberse establecido la fusión entre los mamelones nasal-medio y maxilar con el naso-lateral. Esta fusión no se observa a ningún nivel de la serie en el lado izquierdo, lo que coincide con una morfología atípica de

la pared lateral de la fosa nasal izquierda, que muestra una marcada concavidad a nivel de la porción más dorso-caudal del tabique medio.



Fig.



Fig.



Fig.



Fig. 4

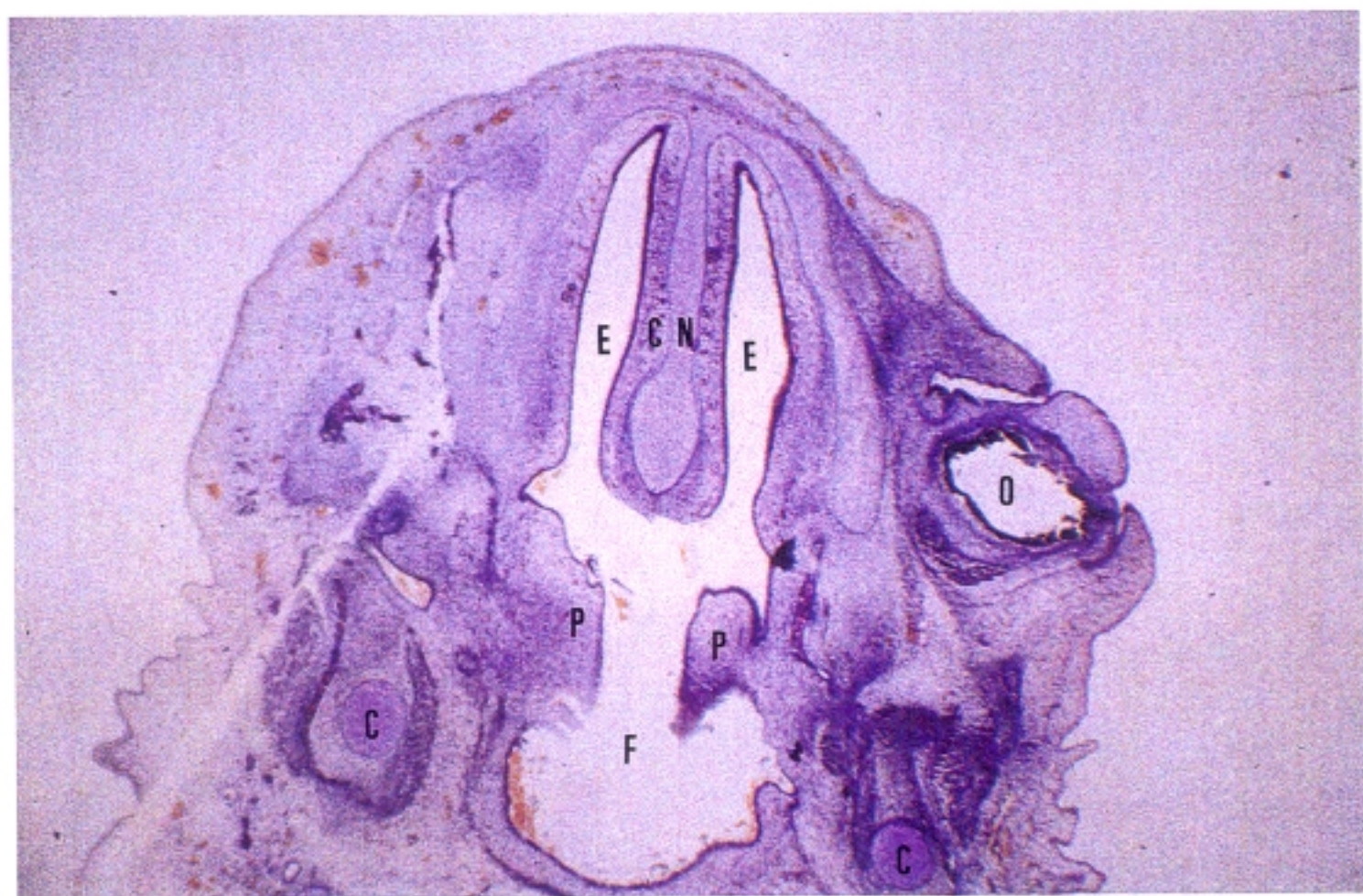


Fig.

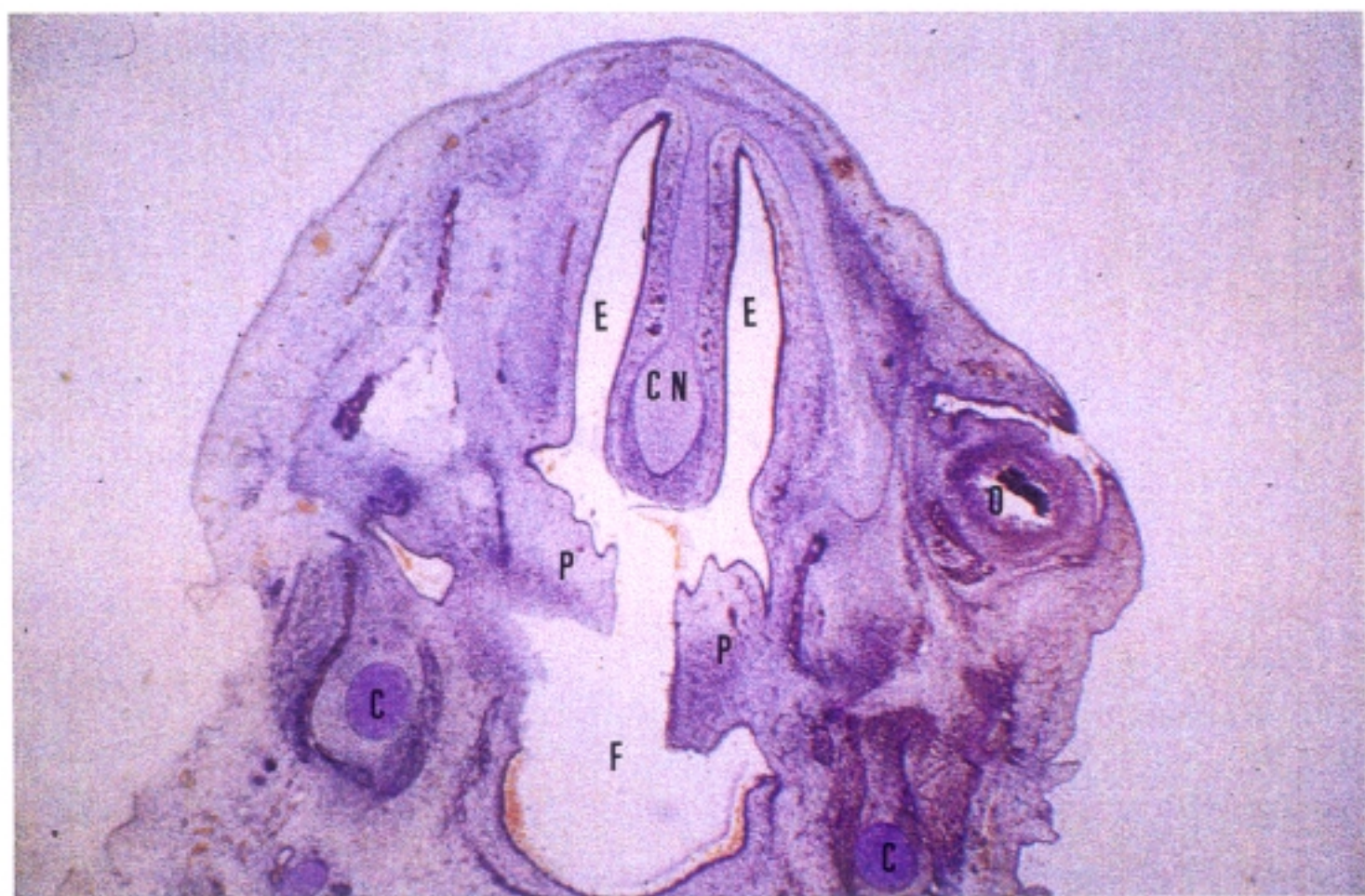


Fig. 6



Fig. 7



Fig. 8



Fig. 9



Fig. 10



Fig. 11

EMBRIÓN HUMANO M.O.M. (25 mm.)

Se trata de un embrión humano cíclope, cuya única cavidad ocular tiene discreta forma ovoidea de mayor eje transversal (Fig. 12) con un corto pedículo en su porción dorsocraneal que lo une al suelo diencefálico. En su parte antero-inferior presenta un surco medio que la divide incompletamente en dos mitades simétricas (Fig.13). En la región medio-ventral de cada una, se ha diferenciado una cúpula óptica en la que se localizan ambos cristalinos (Fig. 14). Se trata por tanto, de una ciclopi por sinoftalmia completa, ya que serian dos globos oculares fusionados en la línea media, en los que se reconocen la capa externa formada por células pigmentarias e interna o retina (Figs. 14-15). Mientras que el tapetum es único y común para ambas cúpulas ópticas, la retina es par; ambas retinas están muy próximas, sólo separadas por una estrecha y profunda fisura sagital, en cuyo fondo se continúan entre sí. Los cristalinos, grandes y simétricos, ocupan la luz de las cúpulas ópticas. Es por tanto una ciclopi incompleta, ya que se individualizan los elementos esenciales de dos ojos fusionados entre sí, tapetum y fascículo óptico únicos. (Fig.15).

Como suele ocurrir en los embriones y fetos cíclopes, presenta una proboscide bien desarrollada que cuelga por delante del ojo. (Fig. 16)

Dorsal con relación a las malformaciones oculares (Fig. 16-17), se observa el inicio de la cavidad rinofaríngea y lateral a ella, la Trompa de EUSTAQUIO izquierda.

La rinofaringe se encuentra separada por un amplio espacio de la porción posterior del globo ocular, área en donde en cortes más craneales se localizaban formaciones neuroganglionares, dependientes al complejo ganglionar esfeno-palatino. Ventral al clivus y porciones temporales de condrocráneo, se localizan formaciones laberínticas del oído interno, mientras que caudal (Fig. 16), se comienza a seccionar la lengua en el interior la cavidad bucal, de morfología normal, observándose las dos tubas faringo-timpánicas a ambos lados de la cavidad buco-faríngea, atípicas y dilatadas (Fig. 16). La izquierda, presenta en su extremo lateral una dilatación que corresponde a la cavidad timpánica, en donde se observan elementos de la cadena de huesos del oído medio.

Lateral a las trompas de EUSTAQUIO se sitúan el cartílago de MECKEL y esbozos dentarios, mientras que caudal y dorsal (Fig. 17), aparecen dos irregulares vestíbulos bucales separados por una formación mesenquimal en forma de herradura, que por sus extremos dorsales libres, establece a este nivel comunicación entre ambas.

Ventralmente, la porción así configurada de cavidad bucal, queda delimitada por la cresta dentaria inferior (Fig. 18).

Es de destacar que en ningún momento de la seriación se observa la presencia de formación alguna que pudiera corresponder a fosas nasales, ni tampoco se observa morfología perteneciente a procesos palatinos.



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14

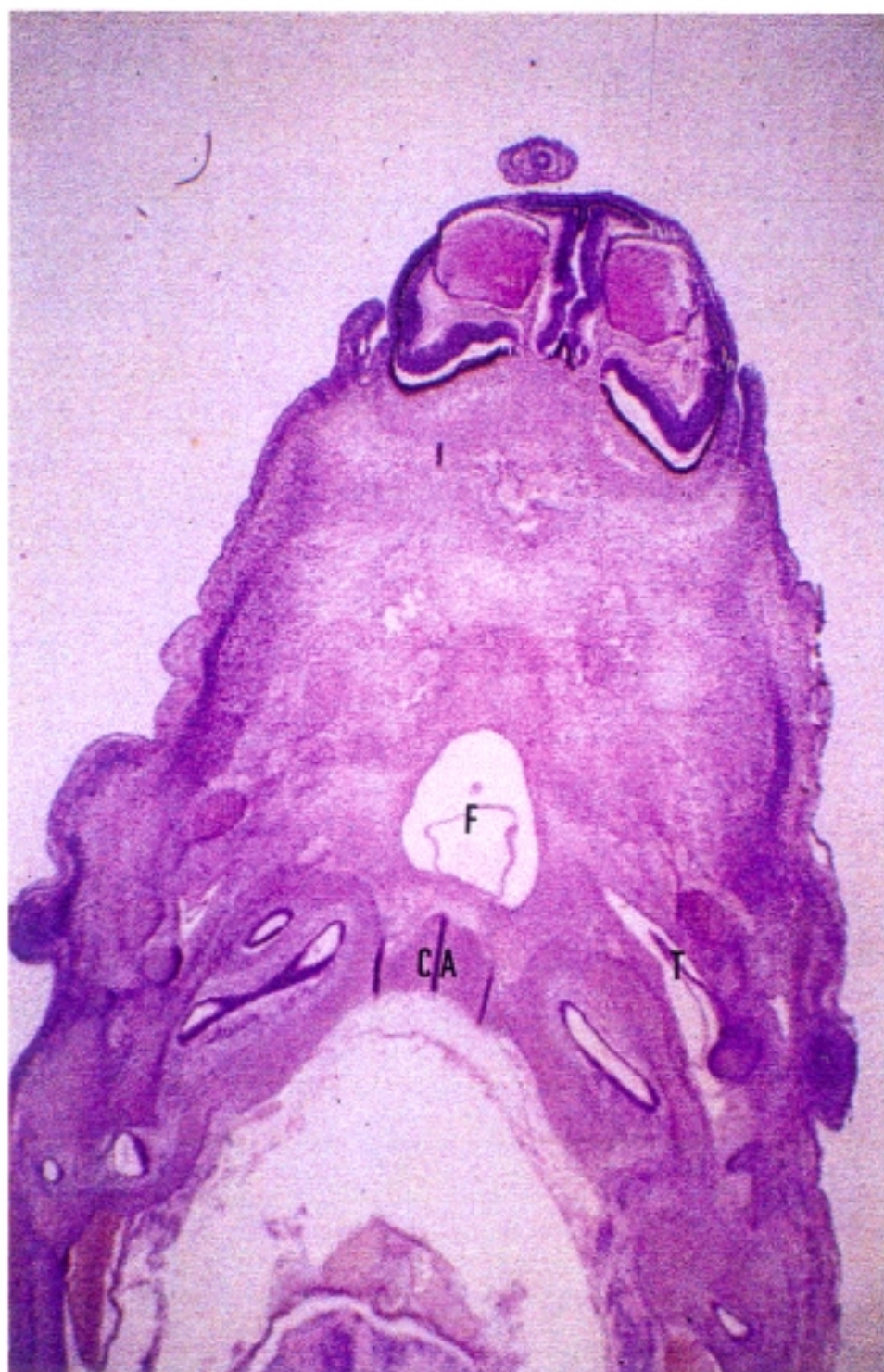


Fig. 15



Fig. 16

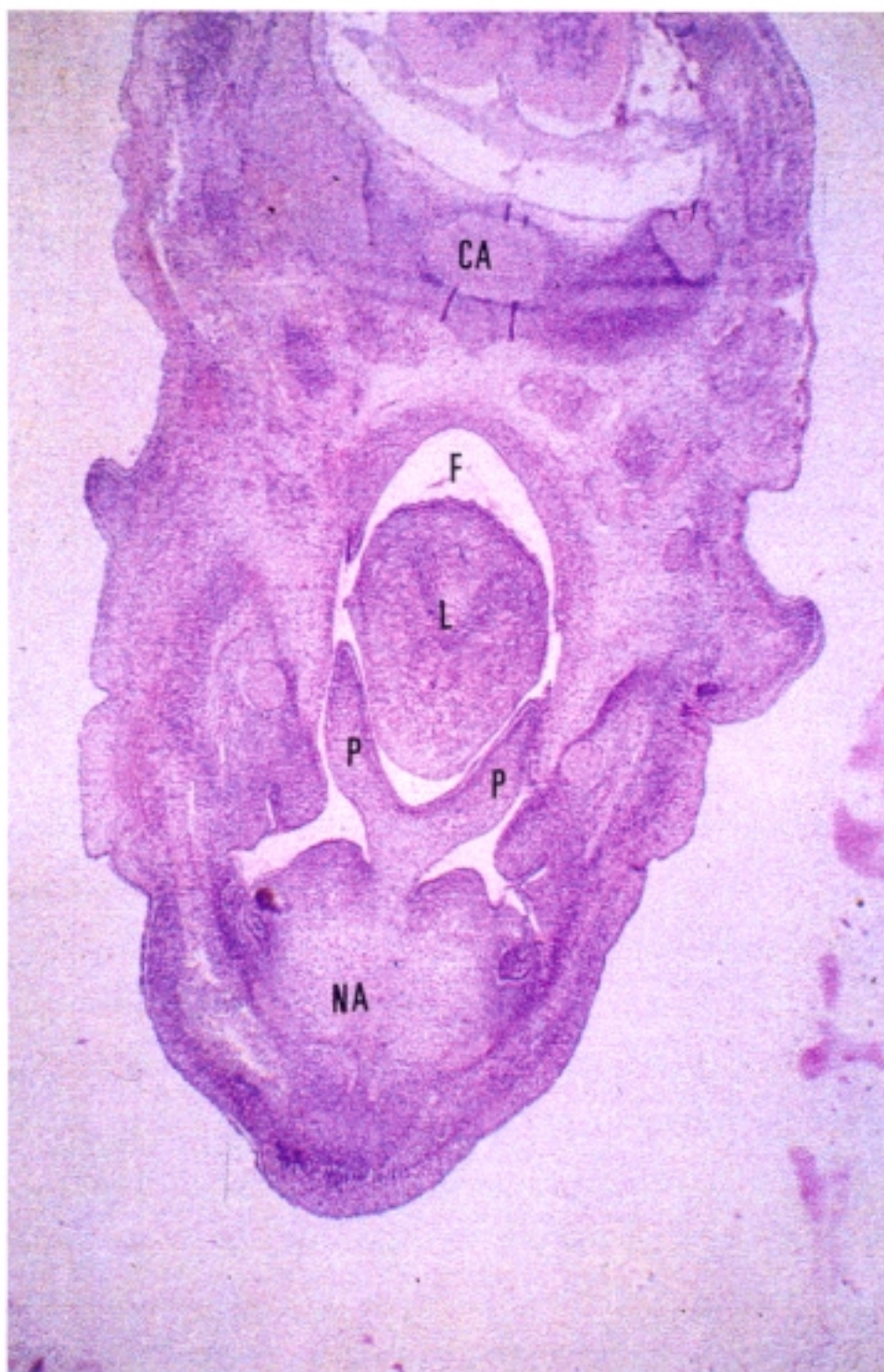


Fig. 17



Fig. 18

EMBRIÓN HUMANO FL (28 mm.)

Ambas fosas nasales (Fig. 19-20) presentan configuración típica, estando delimitadas por formaciones cartilaginosas que constituyen bóveda, paredes laterales y tabique medio. Lateralmente ambos globos oculares muestran las retinas plegadas como consecuencia probablemente a los procesos de fijación; la rinofaringe a este nivel es una luz relativamente pequeña situada ventral al clivus y cápsula ótica en cuyo interior se observan formaciones laberínticas. A ambos lados se encuentran las trompas de EUSTAQUIO, y ventral a ellas, la sección ovoidea del cartílago de MECKEL.

En dirección caudal (Fig. 20), la luz faríngea, a cuyos lados desembocan las trompas de EUSTAQUIO, se ha ampliado considerablemente, comunicando con las fosas nasales.

A niveles progresivamente más dorsales, (Fig. 21) los procesos palatinos y lengua presentan una disposición claramente asimétrica; en efecto, mientras que el proceso palatino derecho se encuentra en un plano horizontal según su eje mayor, el izquierdo mantiene su disposición primitiva vertical. Esta disposición

coincide con la morfología lingual (Fig. 22), en la que se observa como la mitad derecha de su dorso se encuentra en un plano acentuadamente más caudal con relación a la mitad izquierda, disposición que implica que el proceso palatino izquierdo se sitúe paralelo a la cara lateral de la lengua, mientras el derecho lo hace a la superficie dorsal. Como consecuencia de la disposición lingual, la distancia entre borde libre del tabique nasal y superficie lingual es menor a la izquierda de la línea media, acompañada de asimetría volumétrica entre ambos procesos palatinos, con predominio del proceso vertical.

En los últimos cortes se observa la presencia en las fosas nasales de los cornetes y meatos inferiores, centros de osificación para el maxilar y mandíbula, cartílago de MECKEL, así como septum lingual y la estructuración muscular de la lengua, en la que ya es posible observar la orientación fibrilar en las tres direcciones del espacio (Figs. 23-24).

Finalmente, Fig. 25, observamos como las fosas nasales se han ido reduciendo progresivamente, la lengua sigue ofreciendo una disposición claramente asimétrica en consonancia con las imágenes anteriores, así como la orientación de los procesos palatinos. Se hace muy

evidente la osificación maxilar y mandibular y la faringe muestra en su luz los relieves de las condensaciones aritenoides, observándose muy claramente la luz laríngea en forma típica de T, así como hioides y cuernos hioideos del cartílago tiroides.



Fig. 19



Fig. 20

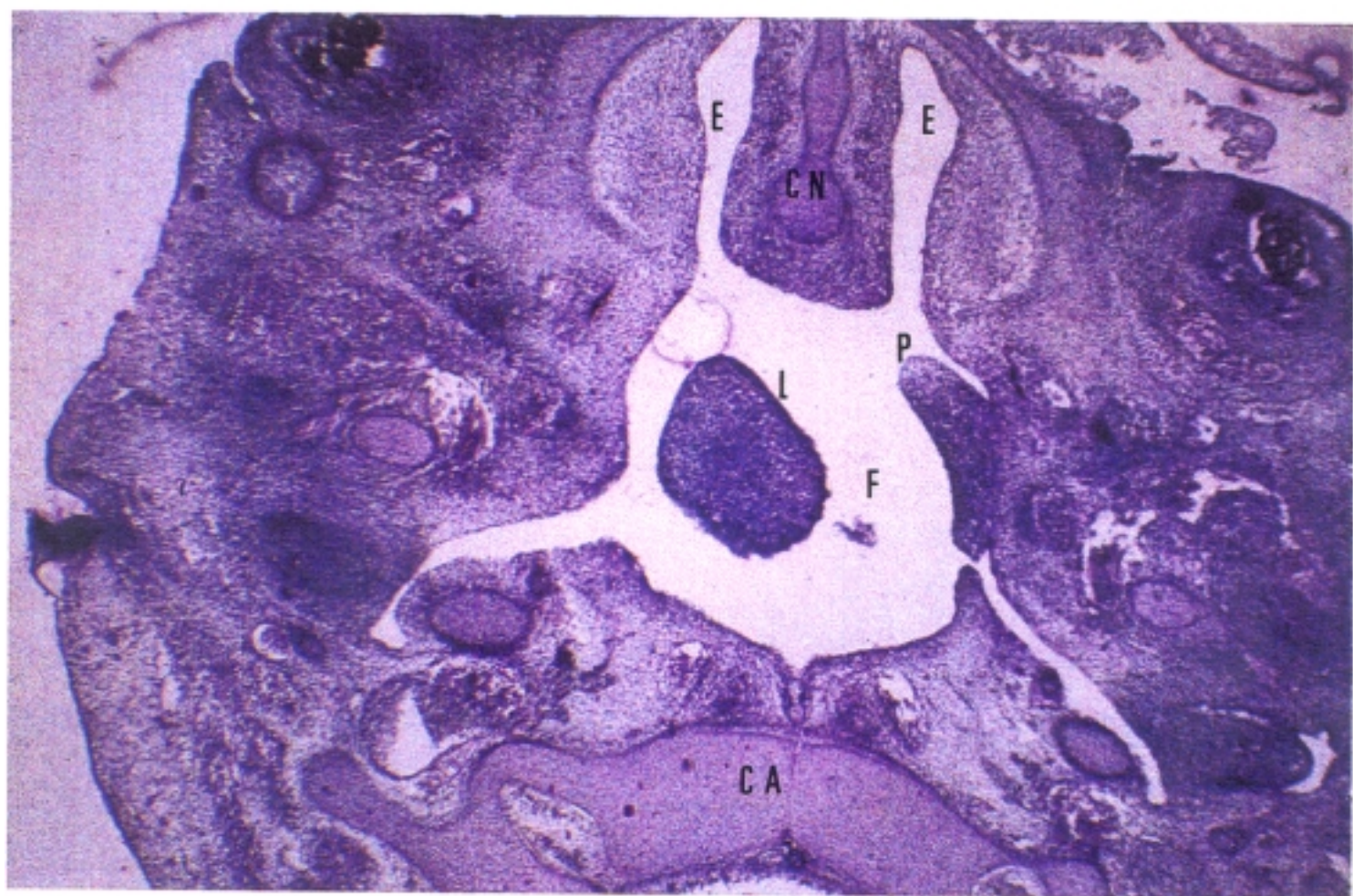


Fig. 21

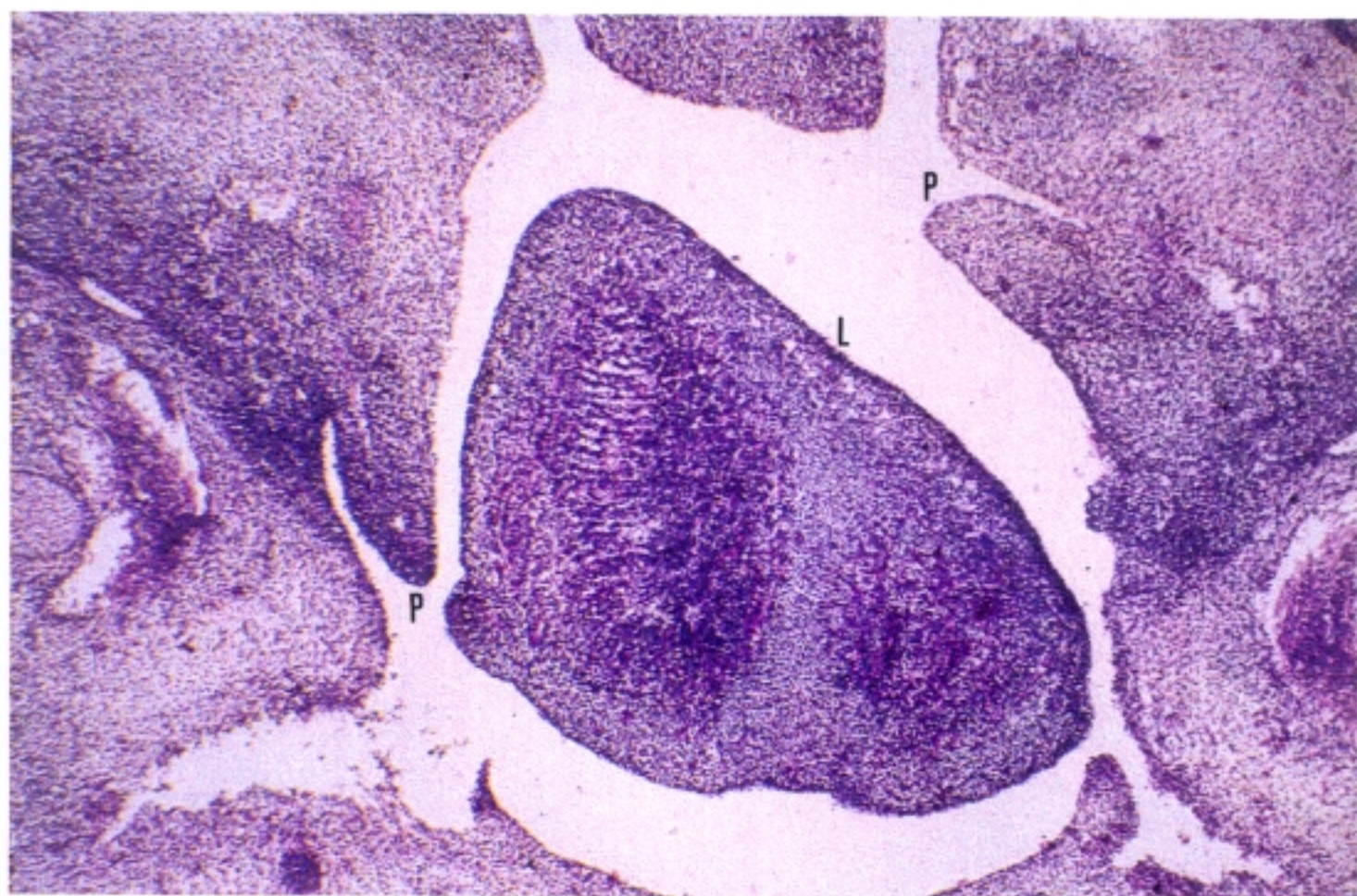


Fig. 22



Fig. 23

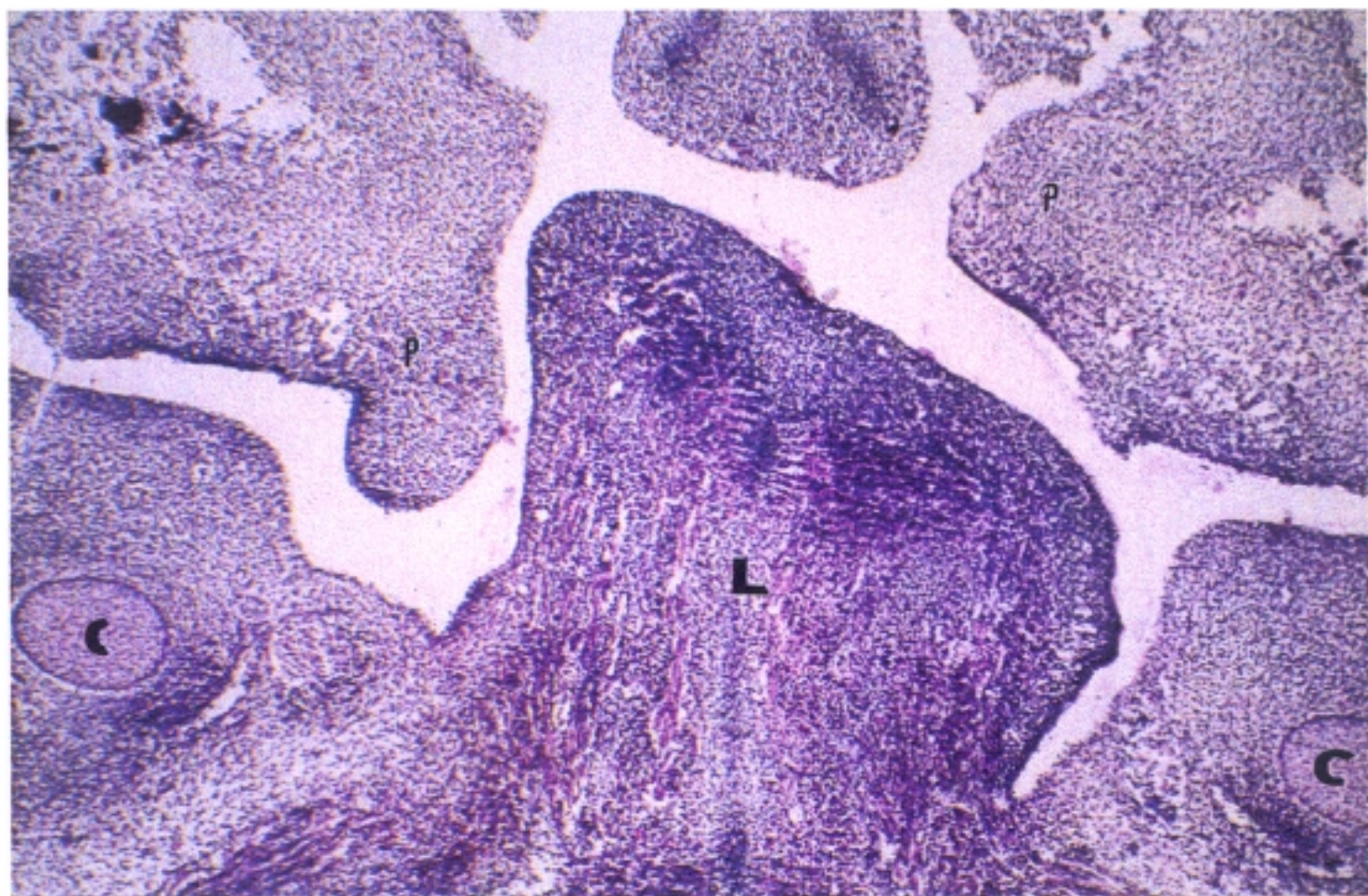


Fig. 24



Fig. 25

FETO HUMANO GI-13 (41 mm.)

Se trata de un feto humano cíclope en el que a nivel de los cortes más craneales, (Fig. 26), se aprecia un globo ocular único, de forma ovoide y eje mayor transversal, que comunica dorsalmente con una vesícula neural de menor tamaño. La cavidad ocular aparece revestida de la capa pigmentaria o tapetum; ambas cavidades están a este nivel, ocupadas por tejido neural retiniano que se continua sin solución de continuidad por rosetas mal delimitadas. Este hecho no nos ha permitido objetivar si el tapetum reviste completamente la cavidad ocular y si lo hace también en la segunda cavidad situada dorsalmente, que interpretamos corresponde a la formación ocular única separada incompletamente del resto por la existencia de un tabique transversal incompleto.

La existencia de atípicos repliegues palpebrales recubren incompletamente el globo ocular, situado inmediatamente ventral a formaciones del condrocráneo que presentan morfología y disposición marcadamente atípicas. En efecto, se observa el cuerpo esfenoideal y clivus irregulares, así como una silla turca muy deformada. De los ángulos anteriores del cuerpo del esfenoides se desprenden en dirección lateral unas

prolongaciones cartilaginosas que corresponden a alas menores de igual modo irregulares. Dorsolateral con relación al macizo cartilaginoso central, se observa parte de las cápsulas óticas con formaciones laberínticas en su interior, mientras que dorsal al clivus, se sitúa el tronco encefálico, a este nivel metencéfalo, e inmediatamente ventral y en la línea media, la arteria basilar.

En cortes más caudales (Fig. 27) la cavidad ocular presenta dos tabiques paralelos y parasagitales que dan la imagen de una cavidad triocular, con formaciones retinianas en las tres y un cristalino en cada una de las dos laterales.

Más caudalmente, (Figs. 28-29), no se observa ya la cavidad intermedia, por lo que las formaciones oculares, dispuestas laterales son completamente independientes entre sí; interpretamos se trata de dos globos oculares fusionados, aunque englobados en una cavidad orbitaria única. Inmediatamente caudal, (Fig. 30), un mamelón central en fase de osificación con prolongaciones a modo de ala laterales de forma irregular, representa las paredes de unas fosas nasales rudimentarias, nivel en que ambas Trompas de EUSTAQUIO desembocando en la cavidad rinofaríngea.

En cortes sucesivos, (Fig. 31), la osificación del mamelón central y alas laterales se han hecho más evidente destacando la presencia de unas cavidades irregulares situadas laterales al mamelón central, que corresponden a fosas nasales; entre ambas y enmarcadas por las líneas de osificación, se sitúa un tabique cartilaginoso de disposición sagital irregular, más ancho en su porción media que en sus extremos, en los que el ventral, se continua con tres prolongaciones, mientras que el dorsal se bifurca.

Las fosas nasales de forma irregular, presentan cornetes de gran tamaño, irregulares, que le dan aspecto anfractuoso.

El tabique cartilaginoso medio ha modificado considerablemente su morfología adquiriendo la disposición de una lámina sagital que recuerda al septum nasal; sin embargo, entre éste y cada una de las cavidades nasales queda un amplio espacio en parte ocupado por zonas de osificación.

Las fosas nasales presentan una disposición atípica, estando muy separadas y orientadas oblicuas, en dirección ventro-lateral, por lo que delimitan entre sí una angulación abierta ventralmente.

Como vemos en esta figura y la siguiente (Figs. 32-33) la separación entre ellas es cada vez menor, por lo que consiguientemente va aumentando el tamaño de ambas.

Caudalmente, se seccionan las fosas nasales ya comunicadas, aunque la presencia de un septo transversal aísla la zona común de las fosas nasales de la rinofaringe; las fosas nasales con sus cornetes grandes y atípicos, comunican dorsalmente con una gran cavidad bucal central ocupada por la lengua. Debido a esta disposición, la cavidad bucal queda incompletamente separada de las fosas nasales por un tabique transversal que representa un paladar rudimentario que interpretamos vestigio del paladar primario.

El tabique de separación de esta cavidad de la rinofaringe, se va estrechando paulatinamente en dirección caudal, llegando un momento en que se interrumpe en su porción izquierda.

Finalmente y en cortes más caudales, la faringe comunica ampliamente con la cavidad bucal en donde han confluido ambas fosas nasales y en la que se secciona la lengua, (Fig. 33), que la ocupa en gran parte, mostrando a la sección una morfología atípica con dos

grandes prominencias laterales, separadas por un ancho surco; en su porción más dorsal y en la línea media se aprecia un irregular foramen caecum.

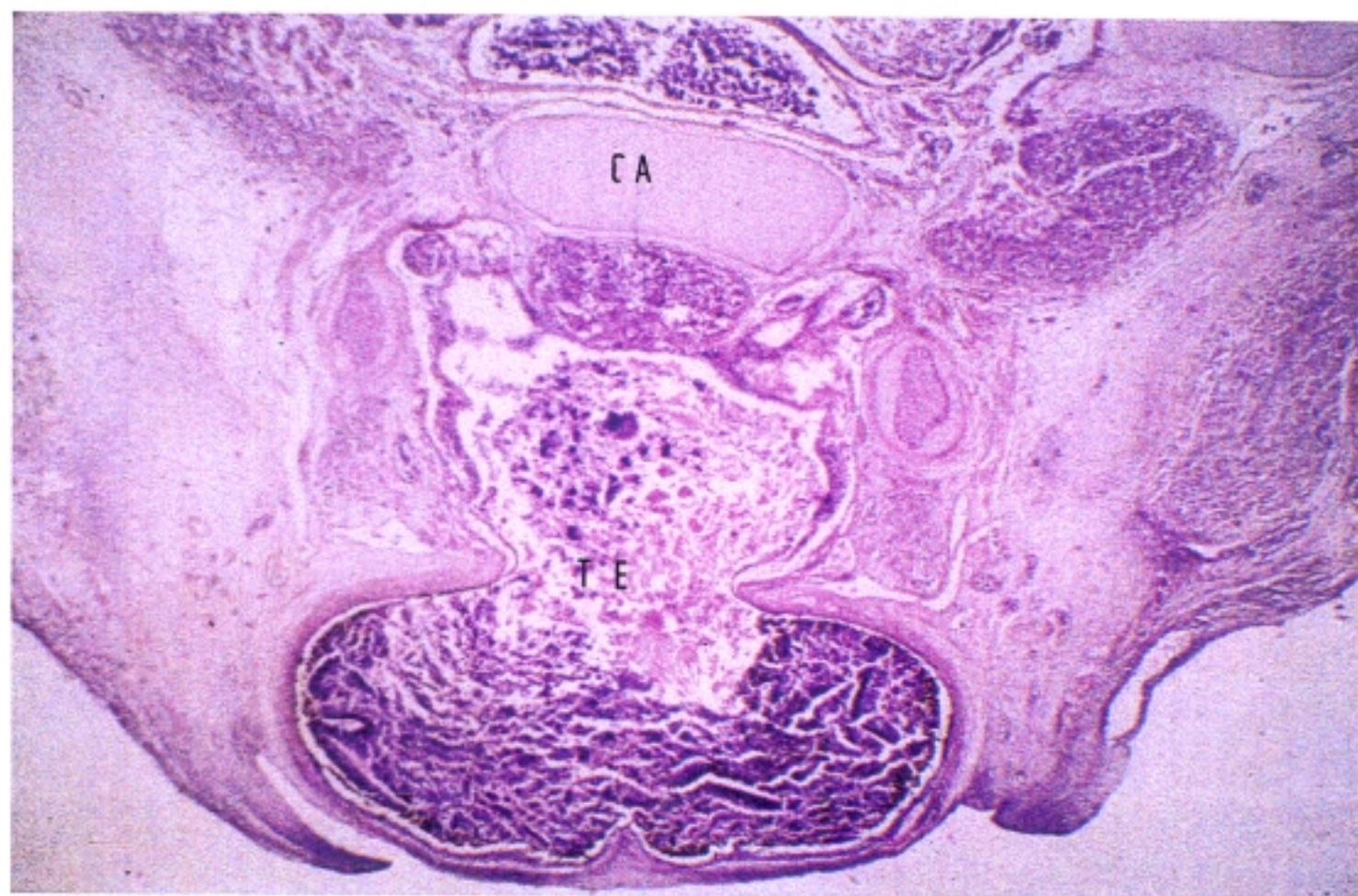


Fig. 26

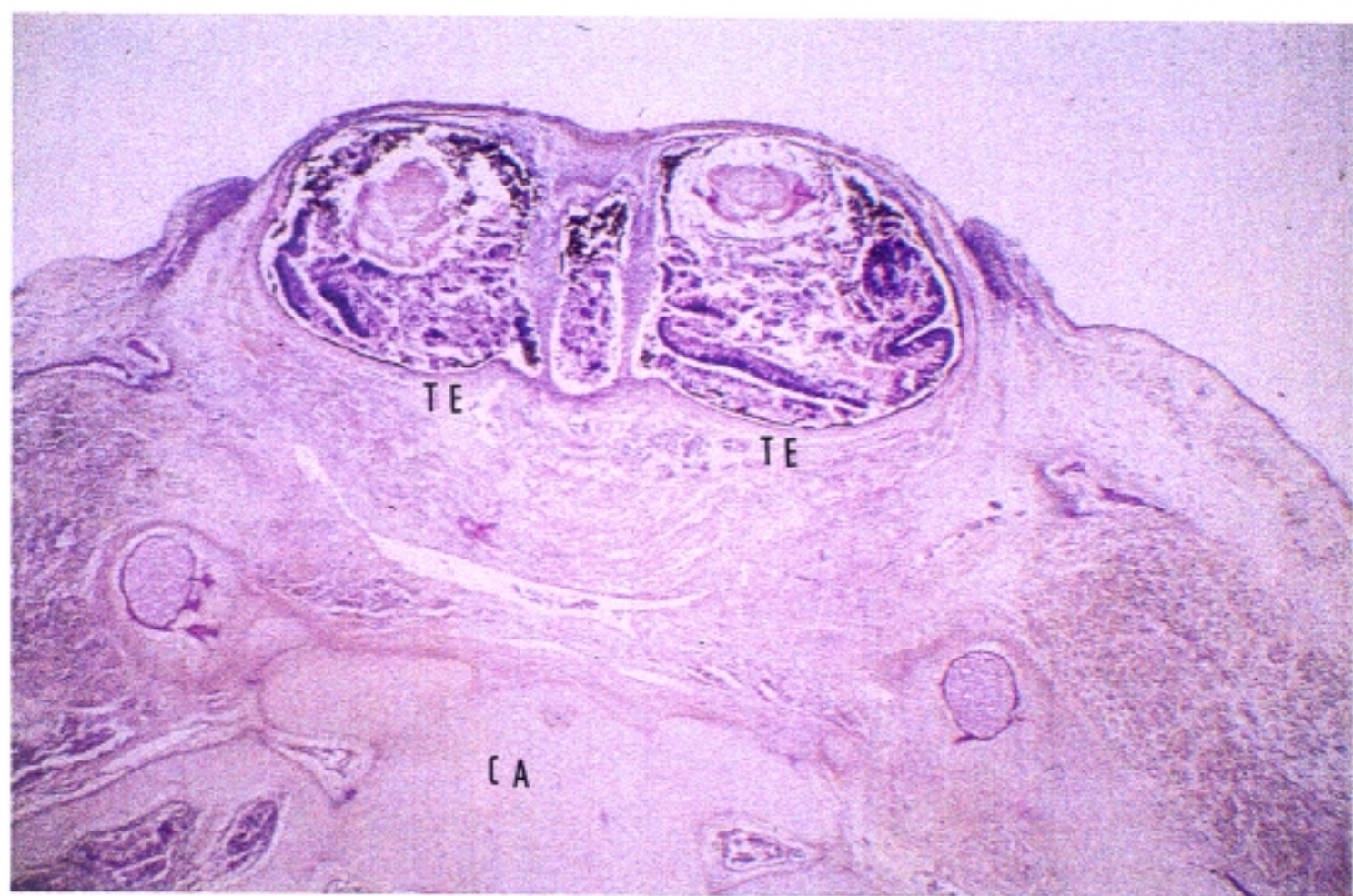


Fig. 27

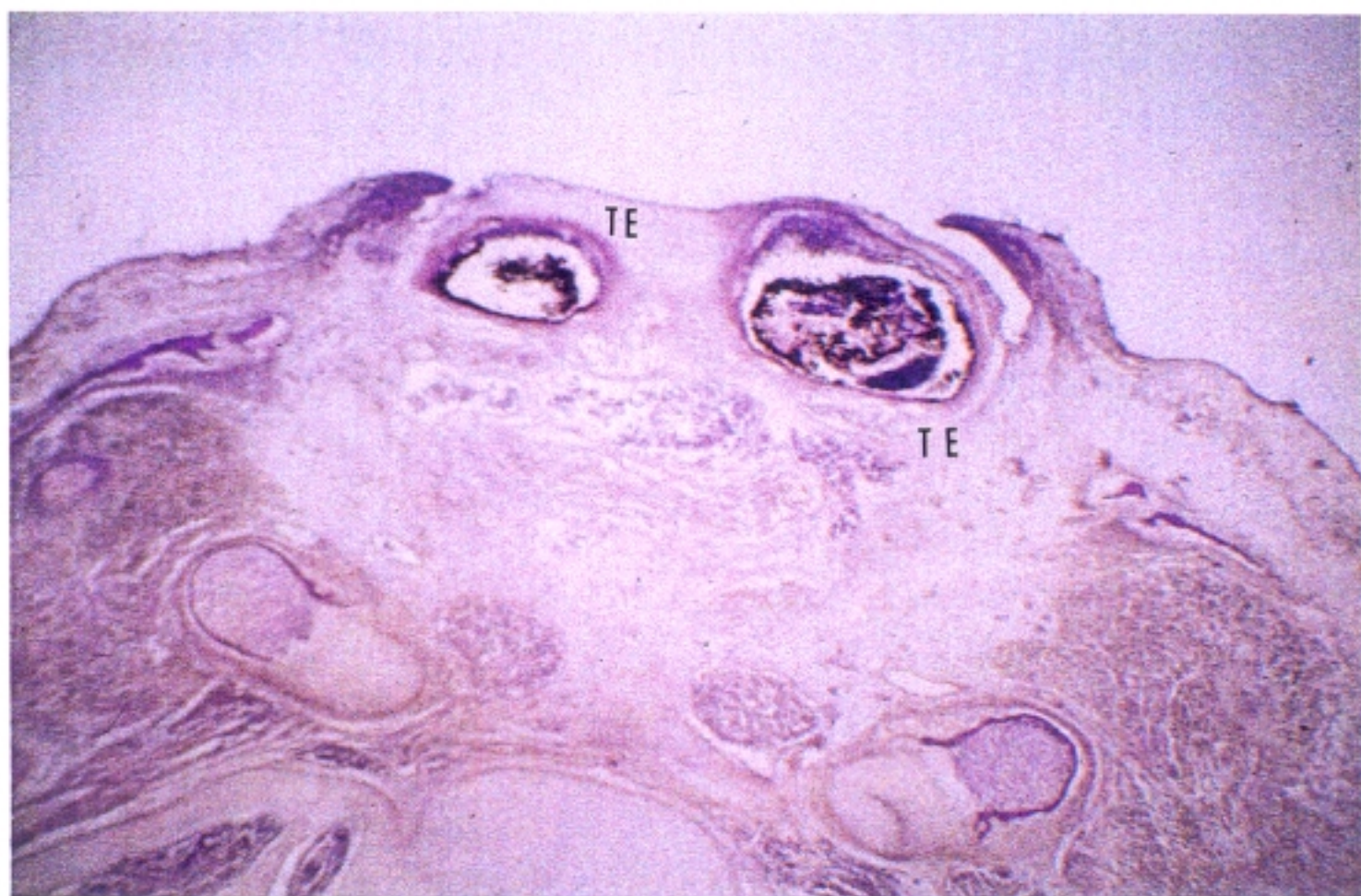


Fig. 28

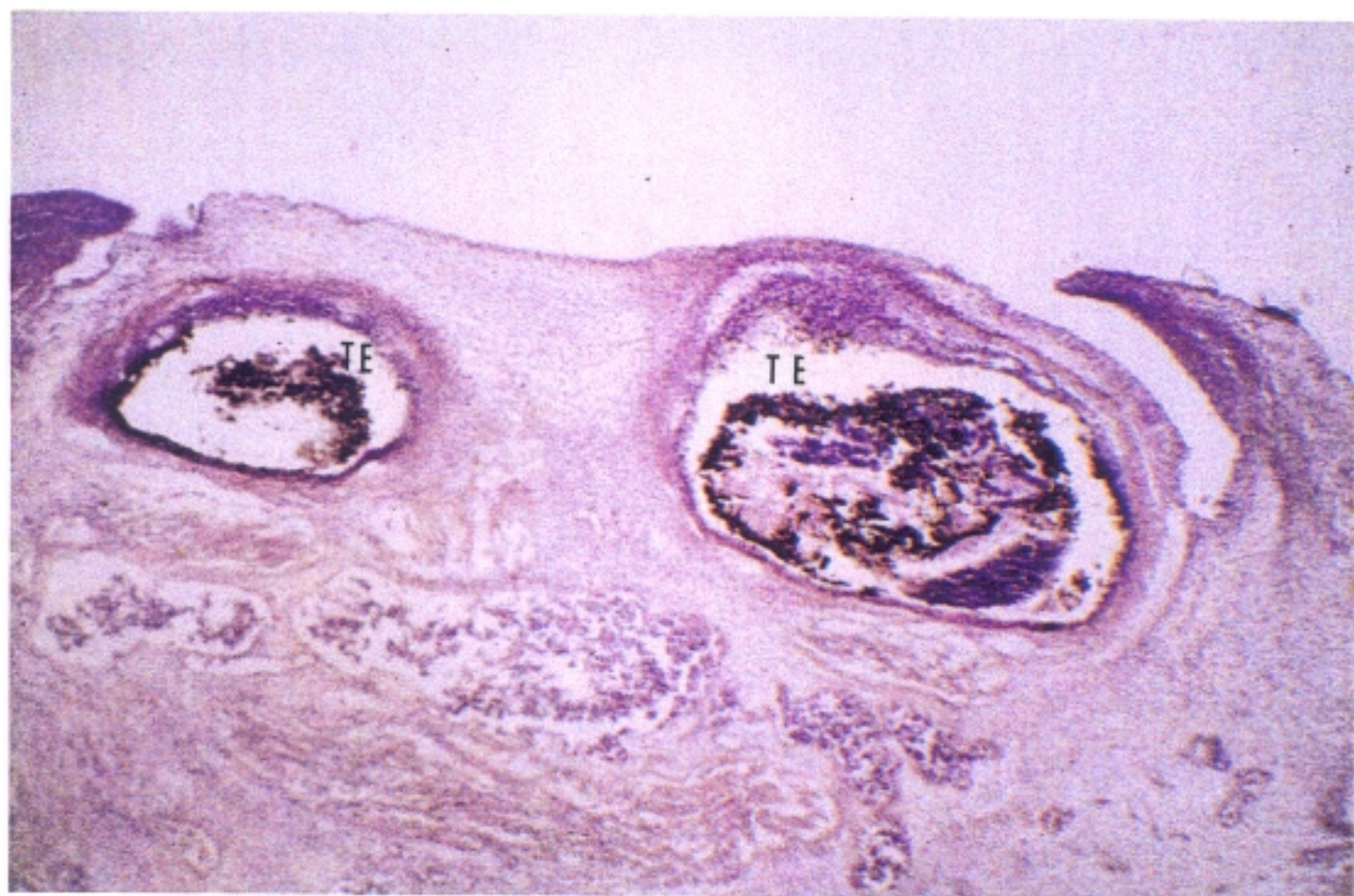


Fig. 29



Fig. 30

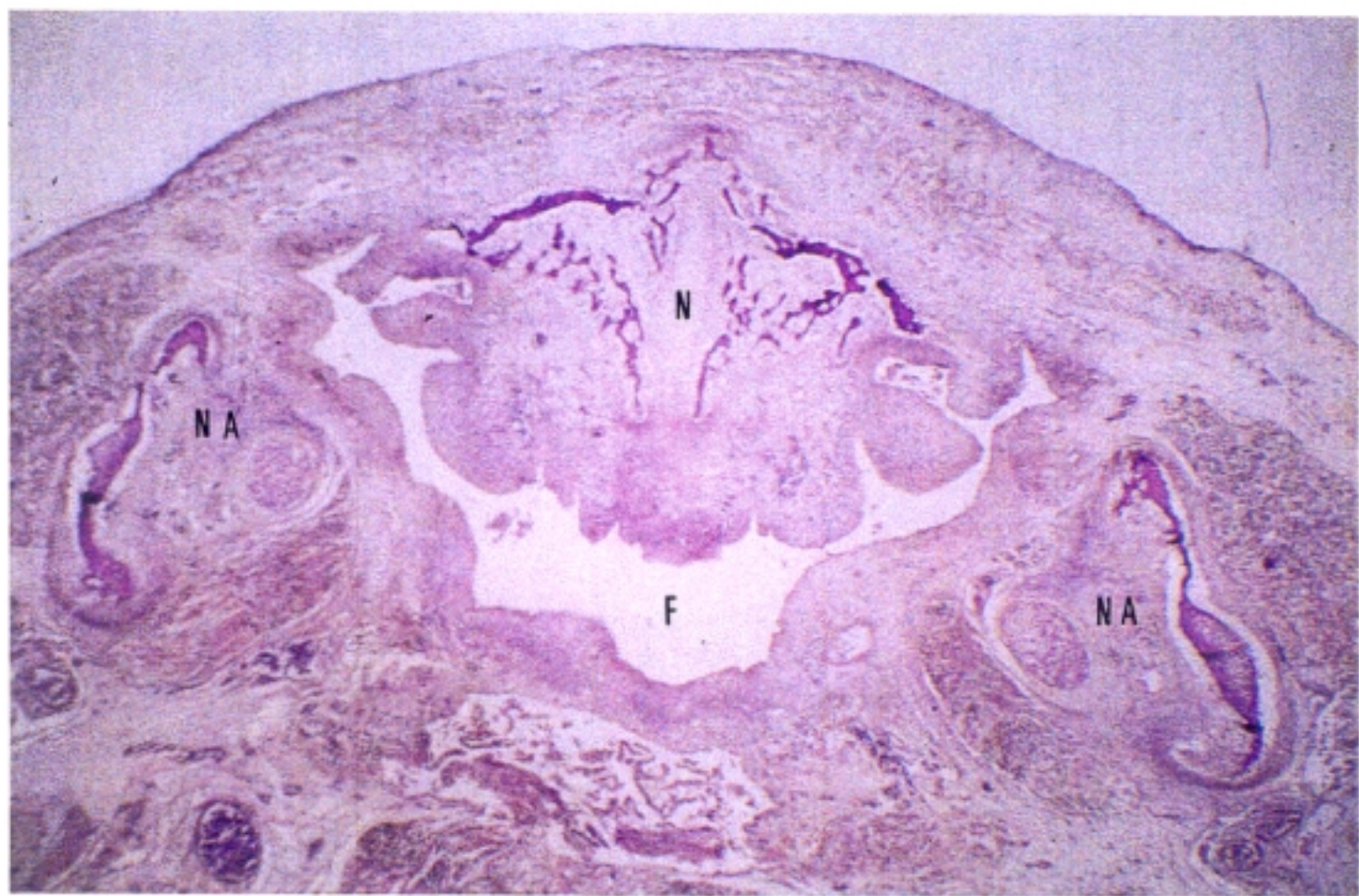


Fig. 31

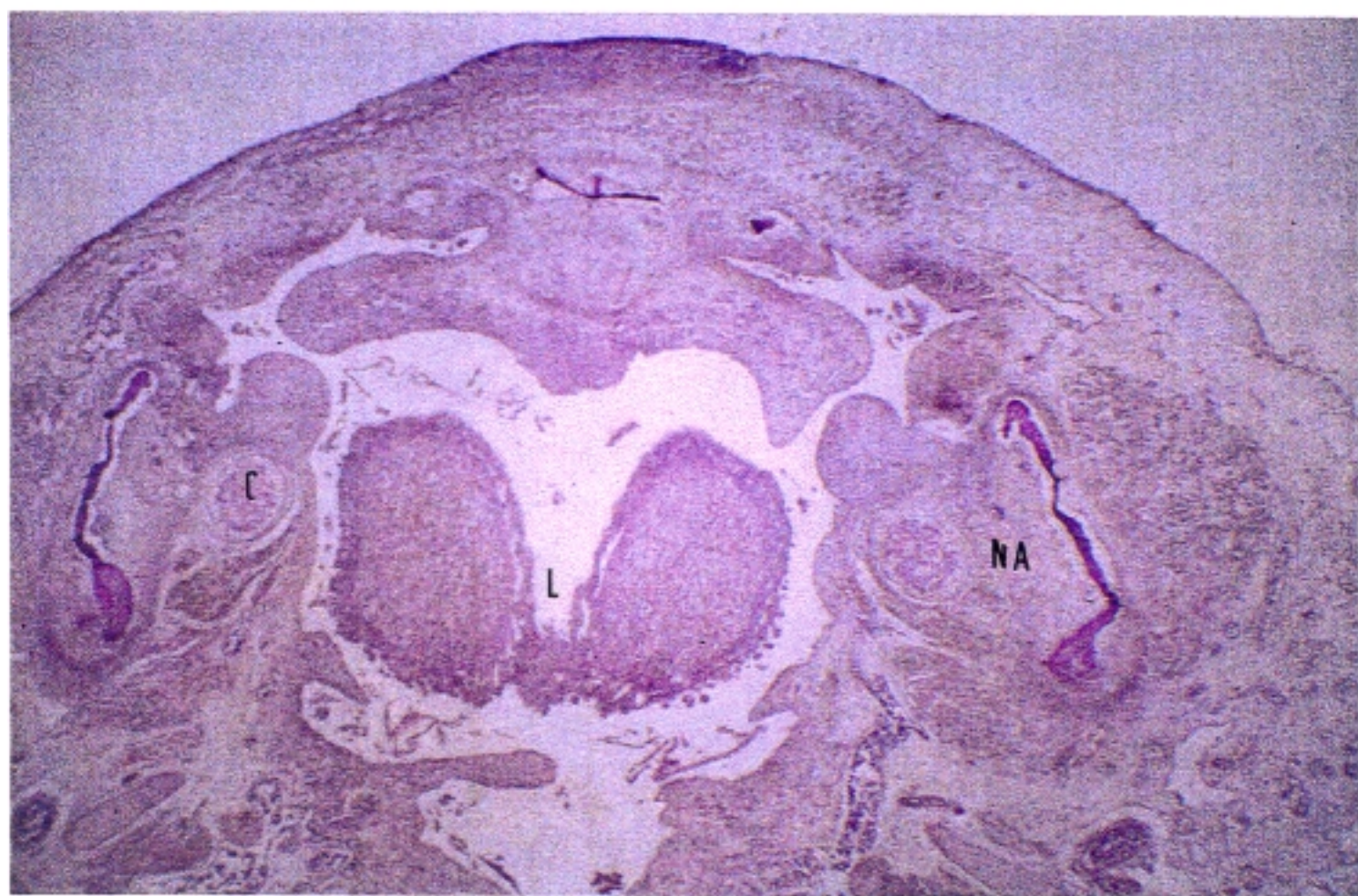


Fig. 32

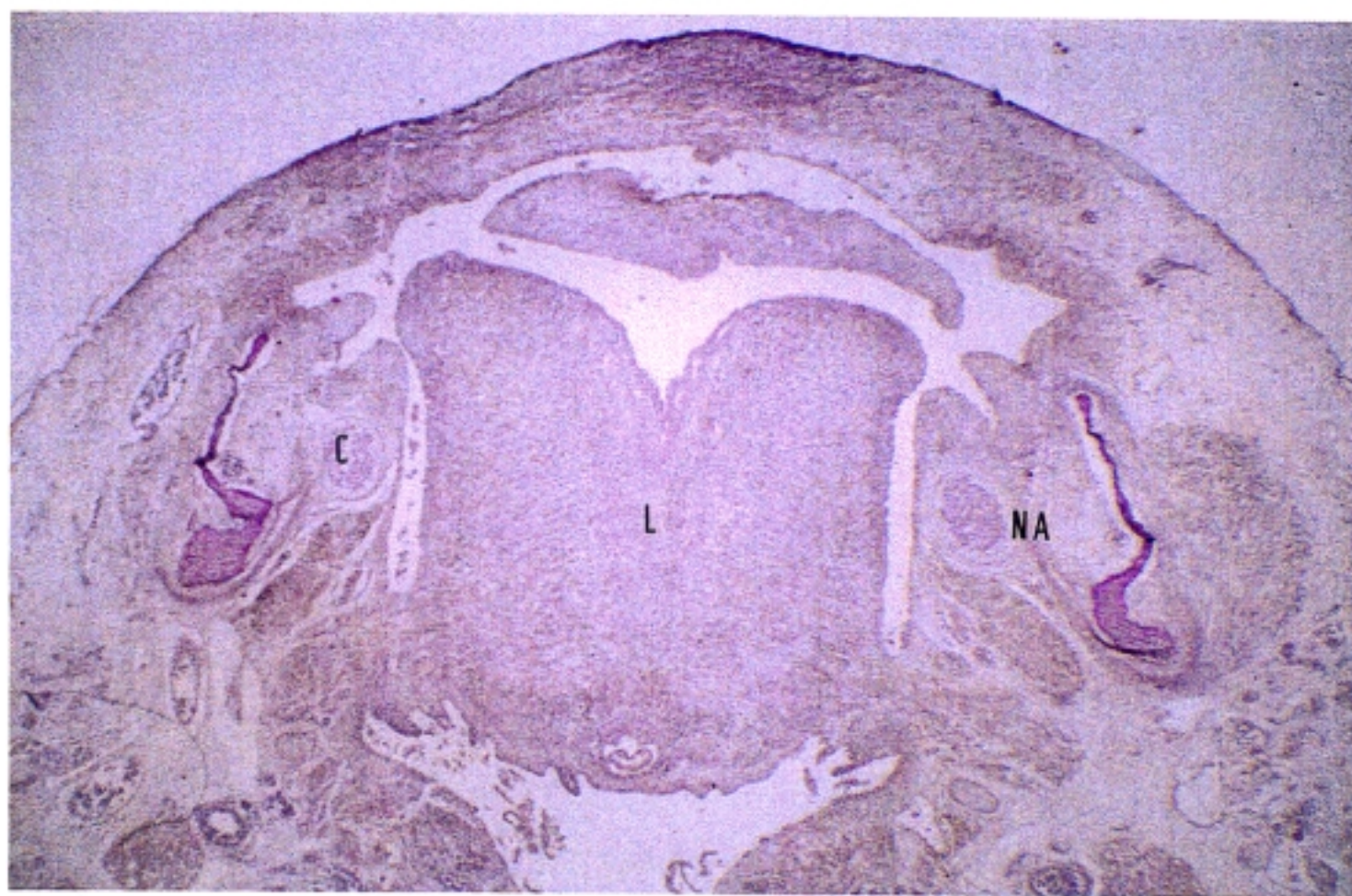


Fig. 33

DISCUSIÓN

Para una mayor simplificación de la discusión, hemos intentado agrupar los embriones patológicos que estudiamos, en relación con los factores que hemos encontrado más significativos, o que más influencia consideramos han podido ejercer a lo largo de todo el proceso de formación del paladar, tanto por su aspecto morfológico, como por su disposición anatómica, siendo evidente la elevada posición de la lengua en estadios iniciales del desarrollo, y su posterior descenso. Este papel de la lengua en el proceso de formación del paladar, es el factor más importante a considerar, en el caso del embrión FL de 28 mm.

Otro factor importante a destacar, y bajo el cual hemos agrupado al embrión M.O.M. de 25 mm., feto G.I. de 41 mm. (ambos cíclopes) y embrión F de 23 mm., es la alteración morfológica de las fosas nasales y su consecuente influencia en la posible malformación del paladar.

Asimismo, tal y como valoramos en el embrión FL de 28 mm., es destacable la probable implicación de las alteraciones estructurales del propio proceso palatino en la normogénesis del paladar.

Igualmente, en el feto cíclope de 41 mm., GI, también observamos una alteración en la morfología de la lengua siendo ésta bífida, con dos grandes prominencias laterales separadas por un ancho surco.

En los otros dos embriones patológicos, la lengua es de morfología normal, aunque presenta coincidiendo con los estudios realizados en roedores, primates y humanos. WALKER y col., 1956; DIEWERT, 1978; DIEWERT y col., 1979; ASLING y col. 1967; STEFFEK y col. 1968; YOKOH, 1967; HUMPHREY, 1969; KRAUS y col., 1966, distinto volumen muscular en sus mitades, e incluso, discretos procesos de amiotrofia con derivación del septum.

En los embriones normales observamos cuando los procesos palatinos están en posición vertical, la lengua se localiza en situación elevada; sin embargo, es de reseñar el hecho coincidente en ambos cíclopes de no encontrar vestigios de procesos palatinos formadores del paladar secundario, aunque sí hallamos en ambos casos, paladar primario de características atípicas, hecho que consideramos muy interesante ya que no hemos encontrado en la literatura revisada referencia alguna en este sentido.

En el embrión malformado F de 23 mm. observamos que ambos procesos palatinos están horizontalizados sobre el dorso de la lengua de morfología y situación normal, por lo que aparecen fusionados en la línea media. De igual modo, los mamelones nasomedial, nasolateral y maxilar del lado derecho se han fusionado entre sí, no observándose esta fusión en el lado izquierdo en ningún momento a lo largo de toda la seriación, situación que persiste definitivamente, estableciéndose de esta forma, una comunicación entre la cavidad bucal y fosa nasal izquierda.

Interpretamos esta comunicación como consecuencia de la morfología atípica que observamos en la pared lateral de la fosa nasal izquierda, que muestra una marcada concavidad en el mamelón nasolateral, lo que permite al no contactar éste con los mamelones nasomedial y maxilar, el establecimiento de la comunicación. Interpretamos la presencia de esta concavidad como resultado de una deficiencia en el desarrollo del mamelón nasolateral, que impediría la unión entre éste y los mamelones nasomedial y maxilar homolaterales, condicionando así la existencia en este embrión de una fisura palatina unilateral izquierda, lado en el que por otra parte, es más frecuente estadísticamente la presencia y localización de fisura.

Este concepto de mamelones faciales que no contactan entre sí por su tamaño inadecuado, es sostenido por HIS, 1901; STARK, 1954 y AVERY, 1961, en sus estudios en embriones humanos que presentaban fisuras de labio y paladar.

A conclusiones similares llegaron REED, 1933; STEINIGER, 1939 y TRASLER, 1968, tras los estudios en embriones de ratas de cepas con fisura espontánea de labio y paladar, en que las deficiencias en el tamaño y forma de los procesos eran particularmente evidentes en los lados afectados por fisura. Estos estudios apoyan el criterio de la necesidad de una mínima cantidad de mesénquima para que pueda llevarse a efecto la consolidación de los mamelones faciales y formación consecuente del paladar; aunque también cabe la posibilidad de considerar en estos casos, que parte o toda la insuficiencia mesenquimal fuese el resultado de un trastorno del desarrollo subsecuente a la formación de la fisura, ROSS y col., 1972.

TONDURY, 1961, basándose en el estudio de un embrión humano con fisura palatina bien conservado, llega a la conclusión de que ésta es el resultado de un tamaño insuficiente del proceso nasolateral, que no favorecería la consolidación mesenquimal del paladar;

análoga situación pensamos podría haberse dado en el embrión F de 23 mm.

A conclusiones similares a las de TONDURY, pero con la diferencia de atribuirlo a una distorsión en los procesos nasomediales, llega TRASLER, 1968, al estudiar ratas de cepas con fisura de labio y paladar espontáneas, atribuyendo la distorsión de los procesos nasomediales a una malposición de las placodas nasales, lo que llevaría a una desigual distribución de mesénquima para los mamelones nasomedial y nasolaterales.

ROSS y col., 1972, coinciden en el criterio que todas estas alteraciones de deficiencias y posicionamiento, pueden conllevar la presencia de un bajo nivel crítico de mesénquima en la región de consolidación del paladar, hecho que condicionará la formación de una fisura parcial o completa.

VEAU, 1942, en sus estudios en embriones de perro con fisura espontánea de labio y paladar, no considera el déficit o disminución del mesénquima como factor desencadenante del fallo de consolidación; por el contrario, llega a la conclusión que la anormal persistencia de la participación epitelial entre los

mesénquimas en los procesos de unión, es el mecanismo desencadenante de la malformación.

La influencia de la malposición o alteración del desarrollo de las placodas nasales en la normogénesis del paladar, la podemos discutir en los embriones GI de 41 mm. y M.O.M. de 25 mm., que al ser cíclopes, presentan marcada malformaciones en las fosas nasales. Es de destacar el hecho coincidente, tanto en el embrión como en el feto cíclope estudiados, de no encontrar morfología alguna equiparable a procesos palatinos, si por el contrario a esbozos de paladar primario, aunque de características atípicas que discutiremos más adelante. Estas alteraciones en el desarrollo de las fosas nasales, en un estadio muy temprano de la gestación, embriones de 8-12 mm., podría ser factor condicionante de malformación del labio y/o paladar, CASTROVIEJO, 1984.

En el feto cíclope GI de 41 mm., encontramos una disposición atípica y morfología anormal de las fosas nasales, orientadas oblicuamente en dirección ventrolateral y muy separadas entre sí, por lo que se establece entre ellas una angulación abierta ventralmente, lo que podría inducir o condicionar la alteración en el normal desarrollo del paladar y

ulterior presencia de fisura palatina bilateral. Por otro lado, en la morfología interna de las fosas nasales, podemos apreciar una estructura y desarrollo normal de sus cornetes, no siendo por el contrario normal su tabique, al presentar prolongaciones alares de gran tamaño.

Las alteraciones morfológicas de las fosas nasales es un factor que consideramos influyente en la producción de alteraciones del paladar, ya que la anormal disposición de las placodas nasales podría condicionar que se afectase la desigual distribución de mesénquima en los procesos nasomediales y nasolaterales. En el feto GI de 41 mm., interpretamos al fino tabique transversal que se localiza entre las fosas nasales como paladar primario; por tanto, es evidente la existencia de una hendidura palatina bilateral. El paladar primario presenta morfología atípica, con un tabique de concavidad dorsal y bordes libres, que condicionan la existencia de la fisura.

En el caso del embrión cíclope M.O.M. de 25 mm., en el que no observamos en ningún momento en la serie formación que pudiera interpretarse como fosas nasales, lo único que aparece entre cavidad bucal y cavidad ocular única, es un tabique dispuesto en la porción

media que al principio separa las evaginaciones de la cavidad bucal, pero que en cortes más caudales y al adquirir forma de herradura, presenta sus extremos dorsales libres, por lo que se establece una amplia comunicación entre la cavidad bucal y sus evaginaciones laterales.

Interpretamos esta porción media como paladar primario, cuya morfología al igual que en el feto cíclope GI, es atípica, presentando forma en herradura de concavidad dorsal, con sus bordes libres.

Al igual que en el caso anterior no existe estructura alguna identificable con procesos palatinos.

En este embrión cíclope M.O.M. de 25 mm., no podemos hablar de fisura palatina en sentido estricto, por el hecho de no existir fosas nasales, sino una cavidad bucal, con las evaginaciones descritas, aunque sí paladar primario atípico.

En relación a la lengua encontramos diferencias entre los dos especímenes cíclopes; en el embrión M.O.M., la lengua presenta una disposición y morfología normales, no ocurriendo así en el feto GI, en el que la lengua es de gran tamaño y morfología atípica con dos

grandes prominencias laterales, bífida, y gran surco central.

Aunque no podemos confirmar el hecho de que la disposición elevada de la lengua, actúe de tope mecánico, sí valoramos que su volumen, ya que puede condicionar alteraciones en el desarrollo y evolución de los procesos palatinos, al actuar como factor coadyuvante de la malformación.

Tras el estudio y discusión de estos dos casos, podemos concluir que en ambos hay una marcada malformación del paladar con ausencia de los procesos palatinos y sólo presencia de paladar primario atípico. La malformación palatina, puede ser causa del desarrollo anormal de las fosas nasales, pero también puede interpretarse como un hecho más dentro de un complejo malformativo mucho más amplio que afecta a todo el macizo facial, ciclopia.

En el embrión malformado FL de 28 mm., que presenta fisura palatina bilateral, podemos reseñar dos hechos característicos: el primero es la disposición asimétrica de los procesos palatinos y el segundo la disposición asimismo asimétrica de la lengua.

La lengua se encuentra descendida en su porción derecha, siendo en este lado en donde el proceso palatino se sitúa horizontalmente.

Parece evidente por tanto, que la asimetría de los procesos palatinos va pareja con la asimetría lingual, estando el proceso horizontal colocado precisamente en el lado en donde la distancia del borde caudal del tabique nasal a la superficie del dorso de la lengua es mayor. Según este hecho, la lengua al no impedir la rotación del proceso vertical, hace que éste quede colocado en posición ya definitiva.

Esta observación apoyaría la "teoría mecánica", por la que para la rotación o cambio de los procesos palatinos desde una posición vertical a horizontal, se considera necesario el desplazamiento de la lengua en dirección caudal, dejando así suficiente espacio para que ambos procesos verticales puedan trasladarse y constituirse en horizontales. Este hecho demostraría claramente que en este embrión, la lengua no descendida en el lado izquierdo es la que condiciona que el proceso palatino izquierdo permanezca vertical, impidiéndole horizontalización; por el contrario al descender en el lado derecho se favorece el cambio posicional: horizontalización.

Sin embargo, esta interpretación no puede ser totalmente admitida, ya que existe no sólo una evidente asimetría en la disposición espacial de los procesos palatino, sino también una clara asimetría volumétrica entre ambos a favor del proceso vertical, lo cual es un factor más a valorar como posible causa de fisura. Es de destacar que en este caso, aunque la lengua hubiese sido normal y los procesos palatinos estuvieran rotados, no habría sido posible el contacto entre ellos, ya que son claramente asimétricos, por lo que consideramos que la teoría mecánica de rotación no puede ser totalmente válida o unitaria para este embrión.

A pesar que la teoría mecánica de la rotación no puede ser totalmente aceptada en su integridad, es importante reseñar la posición descendida de la lengua en el lado en que está el proceso palatino horizontalizado y no descendida en el lado en que está verticalizado, pudiéndosela considerar como factor extrínseco que impide la horizontalización, hipótesis sugerida por WALKER y col., 1956 y HOLMSTED, 1977. Autores como HAYWARD y col., 1957, observaron en un embrión con una lengua proporcionalmente grande que ocupaba la cavidad buconasal, la proyección hacía abajo, dentro del suelo de la boca, de los procesos palatinos.

El descenso de la lengua no es considerado necesario para PONS-TORTELLA, 1937, ya que describe como el cambio de posición de los procesos palatinos de vertical a horizontal es sólo aparente, no tratándose de una rotación sino de un crecimiento desigual. La porción superior crecería en dirección horizontal, mientras que la inferior detendría su crecimiento y se atrofiaría posteriormente.

En relación a la posibilidad de una "remodelación" de los procesos palatinos desde un plano a otro por desarrollo de relieves o protuberancias, originados en la pared interna maxilar y su ulterior crecimiento en dirección medial y craneal a la lengua, con una retracción simultánea de la porción ventral de los procesos palatinos, no las hemos observado en nuestros casos.

Podríamos señalar como significativo en el embrión FL como factor extrínseco el impedimento mecánico de la lengua, conjuntamente con un posible factor interno del propio proceso palatino representado por la diferencia volumétrica, factores ambos que podrían condicionar en este caso la fisura palatina bilateral.

Una de las cuestiones más discutidas ha sido el análisis de los mecanismos responsables de ésta "remodelación". En la literatura se definen dos líneas de investigación; una, que considera que las "fuerzas" que realizan este cambio de posición residen "fuera" del paladar, mientras que la otra, se basa en "fuerzas internas" del propio proceso palatino.

Entre las fuerzas "externas" que se señalan como favorecedoras de la retirada de la lengua está el reflejo de deflexión cervical señalado por HUMPHREY, 1969, por el que desciende la mandíbula y con ella, la lengua. También se ha observado en embriones humanos un rápido crecimiento mandibular que conlleva a un descenso lingual.

HUMPHREY, 1969; WALKER 1971 y WALKER y col., 1972, interpretan que la lengua por sí sola proporciona en dependencia a sus iniciales movimientos, una fuerza activa que es capaz de desplazar a los procesos palatinos. Sin embargo, a pesar que el aparato mioneural es funcional en el momento de la remodelación, no se ha podido establecer una relación causa-efecto, sobre todo en los casos descritos por SHAH, 1971, de aglosia y microglosia, en los que sin embargo acontece este aparente proceso de "remodelación".

Entre los factores a valorar actuantes como fuerzas "internas", cabe destacar al aumento en la síntesis de mucopolisacáridos durante la remodelación, LAZARRO, 1940; ANDERSEN y col., 1967, aumento de la red de fibras elásticas, CLARK, 1956; STARKICO, 1958; FROMMER y col., 1969; LUKE, 1976, así como al aumento que la síntesis de fibras de colágeno puede jugar durante la palatogénesis, PRATT y col., 1971; SHAPIRO y col., 1972; HASSEL, 1976. Asimismo, han sido valoradas las modificaciones de las relaciones estructurales en dependencia a los cambios en los componentes celulares y extracelulares que proporcionan la madurez y aumento de tamaño de los procesos, LAZARRO, 1940; WOOD y col., 1962; LUKE, 1976.

CONCLUSIONES

1.- El embrión F de 23 mm, presenta una fisura palatina unilateral izquierda que consideramos debida a una anómala configuración de la pared lateral de la fosa nasal izquierda.

2.- La alteración en el desarrollo del mamelón nasolateral condiciona una incompleta septación de la boca primitiva en cavidad bucal y fosas nasales.

3.- En el embrión FL de 28 mm., existe una fisura palatina bilateral coincidente con asimetría lingual y de los procesos palatinos. La persistencia del proceso palatino del lado derecho en posición vertical, cuando por el normal estadio del desarrollo debería estar dispuesto horizontal, tal y como se observa en el contralateral, lo atribuimos a la anómala disposición de la lengua que ha actuado como impedimento mecánico. Consideramos por ello que el desarrollo de la lengua tiene en algunos casos, como el presente, una incidencia directa sobre el proceso de normogénesis palatina.

4.- En los especímenes cíclopes estudiados, la malformación afecta también al techo de la cavidad bucal. Consideramos en nuestro estudio, el primero que analiza la incidencia de la ciclopia en la embriogénesis palatina.

5.- En el embrión cíclope M.O.M. de 25 mm. existe agenesia de fosas nasales, estando ocupado el espacio comprendido entre cavidad orbitaria única y bucal, en donde se ha desarrollado lengua de morfología aparentemente normal, por una masa de tejido indiferenciado más una formación laminar que interpretamos como paladar primario atípico, no existiendo vestigios de procesos palatinos.

6.- En el feto cíclope GI-13 de 41 mm. con fosas nasales anómalas y lengua bífida, el techo de la cavidad bucal está formado por un atípico paladar primario, no habiéndose desarrollado procesos palatinos, lo que condiciona la existencia de fisura palatina bilateral.

7.- La agenesia o malformación de las fosas nasales en ambos casos de ciclopía ha condicionado directamente la anormogénesis palatina.

BIBLIOGRAFÍA

ANDERSEN, H.; MATHLLIESSEN, M.E. (1967). Histochemistry of the early development of the human central face and nasal cavity with special reference to the movements and fusion of palatine processes. Acta. Anat. 68, 473-508.

AVERY, J.K. (1961). The nasal capsule in cleft palate. Anat. Anz.- 109, 722-726.

BARBIARZ, B.; ALLENSPACH, A.L.; ZIMMERMAN, E.F. (1975). Ultrastructural evidence of contractile system in mouse palates prior to rotation. Devl. Biol. 47, 32-44.

BAIRD, G.; VERRUSIO, A.C. (1973). Inhibition of palatal fusion in vitro by -2-thienylanine. Teratology 7, 37-48.

BHASKAR; S.N. (1986). Histología y Embriología bucal de Orban. 9ª Edición. Ed. "El Ateneo". Buenos Aires.

BOLLEERT HENDRICK (1971). Morphogenesis of the palate in the baboon (papio cinocephalus). Teratology 4, 343-355.

BRINKELEY, L.; BASEHOAR, G., BRANCH, A.; AVERY, J. (1975). New in vitro systems for studying secondary palate development. J. Embryol. exp. Morph. 34, 485-495.

CARPENTER, E. (1937). The head pattern in Amblystoma studied by vital staining and transplantation methods. J. exp. Zool 75, 103: 30-41.

CHAUDRY, A.P.; SHAN, R.M. (1973). Palatogenesis in hamster. II. - Ultrastructural observations on the closure of palate. - J. Morph. 139, 329-350.

COLEMAN, R.D. (1965). Development of rat palate. Anat. Rec. 151, - 107-118.

DAVIS, W.L. (1988). Histología y embriología bucal. 1ª Edición.- Editorial intermédica Mc Graw-Hitl. México.

DE ANGELIS, W.; NALBANDIAN, J. (1968). Ultrastructure of mouse and rat palatal processes prior to and during secondary palate formation. Arch. Oral Biol. 13, 601-601.

DIEWERT, V. (1974). Experimental induction of premature movement of rat palatal shelves in vivo. J. Anat. 129, 597-601.

DIEWERT, V.M. (1985a). Growth movements during prenatal development of human facial morphology. Porg. Clin. biol. Res.- 187. 57-66.

DIEWERT, V.M. ((1985b). Development of human craniofacial morphology during the late embryonic and early fetal periods. Am. J. Orthod. 88, 1: 64-76.

DURSY, E. (1869). Zur Entwicklungsgeschichte des Kopfes des Menschen und der höheren Wirbeltiere. (Tubingen: Verlag-Lauppschen).

FAIRBNCKS, M.B.; KOLLAR; E.J. (1974). Inhibition of palatal fusion in vitro by headacidin. Teratology 9, 169-178.

FARBMAN, A.I. (1968). Electron microscopic study of palate fusion in mouse embryos. Devl. Biol. 18, 93-116.

FERGUSON, M.W. (1977). The mechanism of palatal shelf elevation and the pathogenesis of cleft palate. Virchows Arch. (Pathol Anat) 375, 2: 97-113.

FICK, R. (1902). Bemerkungen zur Wolfsraachenbildung. Arch. f. Klin. 68, 299-305.

FLEISCHMANN (1922). Eine Erklärung der Minderheit in Sachen der Gaumenbildung. Zeitscher. f. Anat. 66.

GENIS, J.M. (1970). Biología del Desarrollo. Ed. Expaxs. 1ª Edic. Barcelona. 131-135.

GREENE, R.M.; KOCHHAR, D.M. (1973). Spatial relations in the oral cavity of cortisone-treated mouse fetuses during the time of secondary palate closure. Teratology 8, 153-162.

GREENE, R.M.; KOCHHAR, D.M. (1974). Surface coat on the epithelium of developing palatine shelves in the mouse as revealed by electron microscopy. J. Embryol. exp. Morphol. 31, 683-692.

GREENE, R.M.; PRATT, R.M. (1976). Development aspects of secondary palate formation. J. Embryol. exp. Morph. 36, 2: 225-245.

HAGGIS, A.Y. (1956). Analysis of the determination of the olfactory placode in amblystoma punctatum. J. Embryol. exp. Morph. 4, 120-138.

HAMILTON, W.J.; MOSSMAN, H.W. (1975). Embriología Humana. 4ª Edición. Editorial Inter-Médica. Buenos Aires.

HARRIS, J.W.S. (1964). Oligohydramnios and cortisone-induced cleft palate. Nature, Lond. 203, 533-534.

HARRIS, J.W.S. (1967). Experimental studies on closure and cleft formation in the secondary palate. Sci. Basis. Med. Ann. Rev. 356-369.

HASSELL, J.R.; KING, C.T.G.; COHEN, S. (1974). Inhibited epithelial cell death in cultured rat palatal shelves. J. dent Res. 53, 65.

HAYWARD, F. (1969). Ultrastructural changes in the epithelium during fusion of the palatal processes in rats. *Archs. Oral Biol.* 14, 661-673.

HIS, W. (1901). Beobachtungen zur Geschichte der Nasen- und Gaumenbildung beim menschlichen Embryonen. *Abh. Ges. Naturw.* 27, 349-389.

HISAKI, E. (1969). Embryogenesis of the primary palate in the mouse. M.S. Thesis. University of Toronto.

HUMPHREY, T. (1969). The relation between human fetal mouth opening reflexes and closure of the palate. *Am. J. Anat.* 125, 317-344.

HUMPHREY, T. (1971). Development of oral and facial motor mechanism in human fetuses and their relation to craniofacial growth. *J. Dent. Res.* 50, 1428-1441.

INOUE, M. (1912). Die Entwicklung des sekundären Gaumens einiger Säugetiere mit besonderer Berücksichtigung der Bildungsvorgänge an Gesicht und des Umlagerungsprozesses der Gaumenplatten. *Anat. Hefte.* 46, 1-184.

JACOBS, R.M. (1962). Histochemical study of morphogenesis and teratogenesis of the palate in mouse embryos. Anat. Rec. 149, 691-697.

JELINEK, R.; PETERKA (1977). The role of the mandible in mouse palatal development revisited. Cleft Palate 14, 211-221.

JOHSTON, M.C. (1964). Facial malformation in chick embryos resulting from removal of neural crest. J. Dent. Res 43, 822.

JOHSTON, M.C. (1966). Epithelial remnants and pearls in the secondary palate in the human abortus: a contribution to the study of the mechanism of cleft palate formation. Cleft. Palate. J. 3, 240-257.

KOCH, W.E.; SMILEY, G.R. (1973). An anallysis of "fusion" during secondary palate formation. Anat. Rec. 175, 361.

KOCHHAR, D.M.; JOHNSON, E.M. (1965). Morphologic and autoradiographic studies of cleft palate induced in rat embryos by maternal hipervitamins. A.J. Embryol. Expl. Morpho. 14, 223-238.

KOZIOL, C.A.; STEFEK, A.K. (1969). Acid phosphatase activity in palates of developing normal and chlorcyclizine treated rodents. Arch. Oral. Biol. 14, 317-321.

KUCHEROVA, F.N. (1945). Inductive influence of forebrain upon body epithelium. C.R. Acad. Sci. U.R.S. 47, 307: 9-19.

LANDAUER, W. (1954). On the chemical production of development abnormalities and phenocopies in chicken embryo. J. Cell. Comp. Physiol. 43, 261-306.

LARSSON, K.S.; BOSTROM, H.; CARLSOO, S. (1959). Studies on the closure of the secondary palate. I. Autoradiographic study in the normal mouse embryo. Expl. Cell. Res. 16, 379-383.

LARSSON, K.S. (1961). Studies on the closure of the secondary palate. III. Autoradiographic and histochemical studies in the normal mouse embryo. Acta. Morph. Neerl-scand. 4, 349-367.

LARSSON, K.S. (1962). Studies on the closure of the secondary palate. IV. Autoradiographic and histochemical studies of mouse embryos from

cortisone-treated mothers. Acta. Morph. Neerl-scand. 4, 369-386.

LARSSON, K.S. (1962). Closure of the secondary palate and its relation to sulpho-mucopolysaccharides. Acta. Odont. Scand 20, suppl. 31.

LARSSON, K.S. (1972). Mechanisms of cleft palate formation. En: Congenital Defects. New Directions in Research. (ed. D. Janerich, R.G. Skalko and I.H. Porter), Pp. 255-273. New York and London: Academic Press.

LATHAM, R.A. (1970). Maxillary development and growth: the septopremaxillary ligament. J. Anat. 107, 3: 471-478.

LESSARD, J.L.; WEE, E.L.; ZIMMERMAN, D.F. (1974). Presence of contractile proteins in mouse fetal palate prior to shelf elevation. Teratology 9, 113-126.

LEJOUR-JEANTY, M. (1966). Bees de lievre provoques chez le rat par un derivé de la penicilline, l'hadacicin. J. Embryol. Exp. Morph. 15, 193-211.

LEJOUR-JEANTY, M. (1979). Cleft lip induced in the rat. Cleft palate J. 7, 169-186.

LONG, S.Y.; LARSSON, K.S.; LOHMANDER, S. (1973). Cell proliferation in the cranial base of A/J mice with 6-AN-induced cleft palate. Teratology 8, 137-138.

LÓPEZ PELAYO, E. (1982). Contribución al estudio del desarrollo del paladar. Tesis de Licenciatura. Cádiz.

LUKE, D.A. (1976). Development of the secondday palate in man. Acta. Anat. 94, 596-608.

MATHIESSEN, M.; ANDERSON, H. (1972). Disintegration of the junctional epithelium of human fetal hard palate. Z. Anat. Entwgesch. 137, 153-169.

MATO, M.; AIKAWA, E.; KATAHIRA, M. (1966). Appearance of various types of lysosomes in the epithelium covering lateral palatine shelves during a secondary palate formation. Gunma J. med. Sci. 15, 46-56.

MATO, M.; AIKAWA, E.; KATAHIRA, M. (1967). Alterations of the fine structure of the epithelium on

the lateral palatine shelf during the secondary palate formation. Gunma. J. med. Sci. 16, 79-99.

MATO, M.; SMILEY, G.R.; DIXON, A.D. (1972). Epithelial changes in the presumptive regions of fusion during secondary palate formation. J. dent. Res. 5, 1451-1456.

MOORE, K.L. (1976). Embriología clínica. 1ª Edición. Edit. Importécnica S.A. Madrid.

ORTS LLINARES, M. (1986). Aportaciones al estudio de la ontogenia y malformaciones del paladar en embriones y fetos humanos. Tesis Doctoral. Alicante.

ORTS LLORCA, F.; MURILLO FERROL, N. (1961). Determination und differenzierung der riechplakoden beim hühnerembryo Roux. Archiv. für Entwicklungsmechanik 153, 434-442.

ORTS LLORCA, F.; JIMENEZ COLLADO, J.; RUANO GIL, D. (1962). Arrinencefalia con monorrhina en un embrión humano de 15,5 mm. An. Desarro. X, 22: 529-537.

ORTS LLORCA, F.; JIMENEZ COLLADO, J.; (1969).
Morfogénesis de la bóveda palatina. Sus malformaciones.
Arch. Fac. Med. Madrid. Vol XV-nº 3 (213-228).

PATTEN, B.M. (1976). Embriología Humana. 5ª
Edición. Editorial El Ateneo. Buenos Aires.

PONS TORTELLA, E. (1934). Über die bildungsweise
des sekundären Gaumens. Anat. Anz. 84, 13.

POURTOIS, M. (1966). Onset of acquired
potentiality for fusion in the palatal shelves of rats.
J. Embryol. exp. Morph. 16, 171-182.

POURTOIS, M. (1968a). Amniotic fluid and palatal
fusion in the rat. Arch. Oral Biol. 13, 87-92.

POURTOIS, M. (1968b). La fusion des crêtes
palatines et son alternative par quelques agents
teratogènes. Archs. Biol. 79, 1-74.

POURTOIS, M. (1969). Study on the fusion of
palatal processes in vitro and in vivo. J. dent. Res.
48, 1135.

POURTOIS, M. (1970). The fate of rat palatal shelves cultivated in vitro in the presence of periodic acid. Arch. Oral. Biol. 16, 503-508.

POURTOIS, M. (1972). Morphogenesis of the primary and secondary palate. En: development aspects of oral biology. London Academic Press. 81-88.

PRATT, R.M.; KING, C.T.G. (1971). Collagen synthesis in the secondary palate of the developing rat. Archs. Oral Biol. 16, 1181-1185.

PRATT, R.M.; KING, C.T.G. (1972a). Inhibition of collagen crosslinking associated with -aminopropionitrile-induced- cleft palate in the rat. Devl. Biol. 27, 322-328.

PRATT, R.M.; KING, C.T.G. (1972b). Effect of -aminopropionitrile (BAPN) on collagen cross-linking in the secondary palate of the rat. Teratology 5, 261.

PRATT, R.M.; GIBSON, W.A.; HASSEL, J.R. (1973). Concanavalin A binding to the secondary palate of the embryonic rat. J. dent. Res. 52, 111.

PRATT, R.M.; GOGGINS, J.R.; WILK, A.L.; KING, C.T.G. (1973). Acid mucopolysaccharides synthesis in the secondary palate of the developing rat at the time of rotation and fusion. *Devl. Biol.* 32, 230-237.

PRATT, R.M.; HASSEL, J.R. (1975). Appearance and distribution of carbohydrate-rich macromolecules on the epithelial surface of the developing rat palatal shelf. *Devl. Biol.* 45, 192-198.

PRATT, R.M.; LARSEN, M.A.; JOHNSTON, M.C. (1975). Migration of cranial neural crest cells in a cell-free hyaluronate rich matrix. *Devl. Biol.* 44, 298-345.

RAUNICH, L. (1950). Von Welchem keimbezirk wird die Riechgrube der amphibien induziert?. *Experientia.* 6, 337-342.

ROSS, R.B.; JOHNSTON, M.C. (1972). Cleft lip with or without cleft palate: embryogenesis, epidemiology and etiology. En: cleft lip and palate. Baltimore: Williams and Williams Co., 17-46.

SADLER, T.W. (1986). Langman Embiología Médica. 51 Edición. Editorial Médica Panamericana, S.A., Buenos Aires.

SHAH, R.M.; CHADRY, A.P. (1974). Ultrastructural observations on closure of the soft palate in hamsters. *Teratology* 10, 17-30.

SHEPHERD, W.M.; MCCARTHY, M. (1955). Observations on the appearance and ossification of the premaxilla and maxilla in the human embryo. 121.

SIM, D.W. (1989). Relationship of the primary choanae and anterior cranial base in the mouse embryo. *Acta. Anat.* 134, 3: 242-244.

SMILEY, G.R.; DIXON, A.D. (1968). Fine structure of midline epithelium in the developing palate of the mouse. *Anat. Rec.* 161, 293-310.

SMILEY, G.R. (1970). Fine structure of mouse embryonal palatal epithelium prior to and after midline fusion. *Arch. Biol.* 15, 287-296.

SMILEY, G.R.; HART, J.C.; DIXON, A.D. (1971). Growth of the craniofacial complex during formation of the secondary palate. *J. dent. Res.* 50, 1506-1507.

SMILEY, G.R.; KOCH, W.E. (1971). Fine structure of mouse secondary palate development in vitro. J. dent. Res. 59, 1671-1677.

SOBRADO PÉREZ, J.; JIMÉNEZ COLLADO, J. (1978). Desarrollo del velo del paladar. Embriones humanos de 7,5 a 25 mm. An. Desarr. 22, 53: 117-122.

SPEMANN, H. (1912). Zur Entwicklung des Wirbeltierangs. Zool. 32, 1-98.

SPERBER, G.H.; HONORE, L.H.; MACHIN, G.A. (1989). Microscopy study of holoprosencephalic facial anomalies in trisomy 13 fetuses. Am. J. Med. Genet. 32, 4: 443-451.

STARK, R.B. (1954). The pathogenesis of harelip and cleft palate. Plast. Reconst. Surg. 13, 21-32.

STEFEK, A.J.; VERRUSIO, A.C.; WATKINS, C.A. (1972). Cleft palate in rodents after maternal treatment with various lathyrogenic agents. Teratology 5, 33-40.

SWEENEY, L.R.; SHAPIRO, B.L. (1970). Histogenesis of swiss white mouse secondary palate from nine and one half days to fifteen and one half days in utero. I.

Epithelial mesenchymal relationships, light and electron microscopy. J. Morph. 130, 435-450.

TAYLOR, R.G.; HARRIS, J.W.S. (1973). Growth and spatial relationships of the cranial base and lower jaw during closure of the secondary palate in the hamster. J. Anat. 115, 149-150.

TAYLOR, R.G. (1978). Craniofacial growth during closure of the secondary palate in the hamster. J. Anat. 125, 361-370.

TONDURY, G. (1961). Mechanism of cleft formation. In: Pruzansky S. Charles C. Thomas, ed. Congenital anomalies of the face and associated structures. Springfield, Illinois.

TOOLE, B.; JACKSON, G.; GROSS, J. (1972). Hyaluronate in morphogenesis: Inhibition of chondrogenesis in vitro. Proc. natn. Acad. Sci., U.S.A. 69, 1384-1386.

TRASLER, D.G. (1968). Pathogenesis of cleft lip and its relation to embryonic face shape in A/Jax and C557BL mice. Teratology. 1, 33-50.

TUCHMANN-DUPLESSIS, H.; HAEGEL, P. (1982). Embriología. Cuadernos prácticos. Cuaderno 2º Organogénesis. 2ª Edición. Editorial Toray-Masson, S.A. Barcelona.

TYLER, M.S.; KOCH, W.S. (1975). In vitro development of palatal tissues from embryonic mice. I. Differentiation of the secondary palate from 12 day mouse embryos. Anat. Rec.

VARGAS, V.I. (1967). Palatal fusion in vitro in the mouse. Arch. Oral. Biol. 12, 1283-1288.

VEAU, V. (1942). Hasenscharten bei hundekeimlinger von 11-14 mm. SSL. Z. Anat. Entwicklungsgesch. 111, 433.

VERRUSIO, A.C. (1970). A mechanism for closure of the secondary palate. Teratology 3, 17-20.

WADDINGTON, G.H.; COHEN, A. (1936). Experiments on the development of the head of the chick embryo. H. Exp. Biol. 13, 219-225.

WALKER, B.E.; FASER, F.C. (1956). Closure of the secondary palate in three strains of mice. J. Embryol. Exp. Morph. 4, 176-89.

WILK, A.L.; KING, C.T.G.; HERRIGAN, E.A.; STEFFEK, A.I. (1972). Metabolism of α -aminopropionitrile and its teratogenic activity in rats. Teratology 5, 41-48.

WALKER, B.E. (1961). The association of mucopolysaccharides with morphogenesis of the palate and other structures in mouse embryos. J. Embryol. exp. Morph. 9, 22-31.

WALKER, B.E.; QUARLES, J. (1973). Palate closure in embryonic mice after resection of the tongue. Teratology, 7. (A-30).

WATERMAN, R.E.; ROSS, L.M.; MELLER, S.M. (1973). Alterations in the epithelial surface of A/Jax mouse palatal shelves prior to and during palatal fusion: A scanning electron microscopic study. Anat. Rec. 176, 361-376.

WATERMAN, R.E.; MELLER, S.M. (1974). Alterations in the epithelial surface of human palatal shelves prior

to and during fusion: A scanning electron microscopic study. Anat. Rec. 180, 111-136.

WILK, A.; STEFFEK, A.J.;; KING, C.T.G. (1970). Norchlorcyclizine analogs: relationship of teratogenic activity to in vitro cartilage binding. J. Pharmac. exp. Ther. 171, 118-126.

WILLIAMS, P.L.; WARWICK, R. (1985). Gray Anatomía. Tomo I. 36 edición. Salvat Editores S.A. Barcelona.

YOKOH, Y. (1967). Development of the palate in mna. Acta Anat. 68, 1-8.

ZEILER, K.B.; WEINSTEIN, S.; GIBSON, R.D. (1964). A study of the morphology and the time of closure of the palate in the albino rat. Arch. Oral. Biol. 9, 545-554.

ZWILLING, E. (1940). An experimental analysis of the anuran olfactory organ. J. Exp. Zool. 84, 291-323.